

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 200 mg gélules

XALKORI 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

XALKORI 200 mg gélules

Chaque gélule contient 200 mg de crizotinib.

XALKORI 250 mg gélules

Chaque gélule contient 250 mg de crizotinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

XALKORI 200 mg gélules

Gélule, blanc opaque et rose opaque, imprimée « Pfizer » sur la coiffe et « CRZ 200 » sur le corps.

XALKORI 250 mg gélules

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

XALKORI est indiqué en monothérapie :

- En première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.
- Dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.
- Dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1(Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.
- Dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif systémique en rechute ou réfractaire.
- Dans le traitement des patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non résécable en rechute ou réfractaire.

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 et ROS1

Une recherche du statut ALK ou ROS1 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 CPNPC ALK-positif, CPNPC ROS1-positif, LAGC ALK-positif ou TMI 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 adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif avancé

La posologie recommandée de crizotinib est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour) en continu.

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive

La posologie recommandée de crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ou d'une TMI est de 280 mg/m² par voie orale deux fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La posologie initiale recommandée de crizotinib chez les patients pédiatriques basée sur la surface corporelle (SC) est fournie dans le Tableau 1. Si nécessaire, la dose souhaitée peut être atteinte en combinant des gélules de crizotinib de différents dosages. La capacité des patients pédiatriques à avaler les gélules intactes doit être évaluée avant de prescrire le crizotinib. Le crizotinib doit être administré aux patients pédiatriques sous la supervision d'un adulte. Le Tableau 1 présente la posologie de crizotinib chez les patients pédiatriques capables d'avalier les gélules intactes.

Tableau 1. Patients pédiatriques : posologie initiale de crizotinib

Surface corporelle (SC)*	Dose (deux fois par jour)	Dose quotidienne totale
0,60-0,80 m ²	200 mg (1 gélule de 200 mg)	400 mg
0,81-1,16 m ²	250 mg (1 gélule de 250 mg)	500 mg
1,17-1,51 m ²	400 mg (2 gélules de 200 mg)	800 mg
1,52-1,69 m ²	450 mg (1 gélule de 200 mg + 1 gélule de 250 mg)	900 mg
≥ 1,70 m ²	500 mg (2 gélules de 250 mg)	1000 mg

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

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 adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif avancé

Chez 1 722 patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et traités par crizotinib lors d'études cliniques, les effets indésirables le plus fréquemment (≥ 3 %) associés à une interruption du traitement ont été une neutropénie, une augmentation des transaminases, des vomissements et nausées. Les effets indésirables le plus fréquemment (≥ 3 %) associés à une diminution de la posologie ont été une augmentation des transaminases et une neutropénie. Lorsqu'une diminution de la posologie est nécessaire chez les patients traités par 250 mg de crizotinib par voie orale deux fois par jour, la dose doit être réduite comme indiqué ci-dessous.

- Première diminution de la posologie : XALKORI 200 mg par voie orale deux fois par jour
- Deuxième diminution de la posologie : XALKORI 250 mg par voie orale une fois par jour

- Arrêter définitivement le traitement si le patient ne peut pas tolérer XALKORI 250 mg 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 2 et 3. Pour les patients traités par une posologie de crizotinib inférieure à 250 mg deux fois par jour, suivre les recommandations présentées dans les Tableaux 2 et 3.

Tableau 2. Patients 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, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis le traitement doit être repris à la posologie de 250 mg une fois par jour. XALKORI doit être définitivement arrêté en cas de nouvelle réapparition de grade 4.

^{e.} Pour les patients traités par 250 mg une fois par jour ou ceux dont la dose a été réduite à 250 mg une fois par jour, arrêter le traitement pendant l'évaluation.

Tableau 3. Patients 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 de 250 mg une fois par jour et augmenter à 200 mg deux fois par jour 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} Symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm. 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 ≥ 60 bpm. 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

Grade CTCAE ^a	Traitement par XALKORI
	jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm.
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 de 250 mg une fois par jour ^c jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm, et surveiller fréquemment.
Atteinte oculaire de Grade 4 (perte de la vision)	Arrêter le traitement pendant l'évaluation de la perte de vision sévère

^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 par 250 mg une fois par jour ou ceux dont la dose a été réduite à 250 mg une fois par jour, arrêter le traitement pendant l'évaluation.

^d. Voir rubriques 4.4 et 4.8.

^e. Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm).

^f. Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive

Si une diminution de la posologie est nécessaire chez les patients recevant la posologie initiale recommandée, la posologie de XALKORI doit être diminuée comme indiqué dans le Tableau 4.

Tableau 4. Patients pédiatriques : diminutions recommandées de la posologie de XALKORI

Surface corporelle (SC)	Première diminution de la posologie		Deuxième diminution de la posologie	
	Posologie	Dose quotidienne totale	Posologie	Dose quotidienne totale
0,60-0,80 m ²	250 mg Une fois par jour	250 mg	Arrêter définitivement	
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
$\geq 1,52$ m ²	400 mg Deux fois par jour	800 mg	250 mg Deux fois par jour*	500 mg

* Arrêter définitivement le crizotinib chez les patients ne pouvant pas le tolérer après 2 diminutions de la posologie.

Les ajustements recommandés de la posologie en cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive sont fournies dans les Tableaux 5 et 6, respectivement.

Tableau 5. Patients pédiatriques : ajustement de la posologie de XALKORI en cas d'effets indésirables hématologiques

Grade CTCAE ^a	Administration de XALKORI
Numération absolue des neutrophiles (NAN)	
Diminution de la numération des neutrophiles de grade 4	Première survenue : interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la posologie inférieure. Deuxième survenue : Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition compliquée par une neutropénie fébrile ou une infection. En cas de neutropénie de grade 4 non compliquée, arrêter définitivement ou interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la posologie inférieure ^b .
Numération plaquettaire	
Diminution de la numération plaquettaire de grade 3 (avec saignement concomitant)	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la même posologie.
Diminution de la numération plaquettaire de grade 4	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 , puis reprendre à la posologie inférieure. Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.
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 inférieure. Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.

a. Grade basé sur la version 4.0 des critères Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI).

b. Arrêter définitivement chez les patients qui ne peuvent tolérer XALKORI après 2 diminutions de la posologie, sauf indication contraire dans le Tableau 4.

Il est recommandé de réaliser des numérations sanguines complètes, notamment des numérations différentielles, toutes les semaines durant le premier mois de traitement, puis au moins tous les mois, et plus fréquemment en cas de survenue d'anomalies de grade 3 ou 4, de fièvre ou d'infection.

Tableau 6. Patients pédiatriques : ajustement de la posologie de XALKORI en cas d'effets indésirables non hématologiques

Grade CTCAE ^a	Administration de XALKORI
Augmentation de l'ALAT ou de l'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 inférieure.
Augmentation de l'ALAT ou de l'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 d'origine médicamenteuse de tout grade	Arrêter définitivement.
Allongement de l'intervalle QTc de grade 3	Interrompre jusqu'à résolution à la valeur initiale ou à un QTc inférieur à 481 ms, puis reprendre à la posologie inférieure.
Allongement de l'intervalle QTc de grade 4	Arrêter définitivement.

Grade CTCAE^a	Administration de XALKORI
Bradycardie de grade 2 ou 3 ^b Symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale	Interrompre jusqu'à résolution à une fréquence cardiaque au repos adaptée à l'âge du patient (basée sur le percentile 2,5 d'après les normes pour l'âge), à savoir : 1 à < 2 ans : 91 bpm ou plus 2 à 3 ans : 82 bpm ou plus 4 à 5 ans : 72 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 susceptible de causer une bradycardie n'est identifié. Si un de ces médicaments concomitants est identifié et arrêté, ou si la posologie est ajustée, reprendre au deuxième niveau de diminution de la posologie du Tableau 4 ^c après résolution à un grade ≤ 1 ou aux critères de fréquence cardiaque répertoriés pour la prise en charge d'une bradycardie symptomatique ou sévère et médicalement significative, et surveiller fréquemment.
Nausées de grade 3 Prise orale inadéquate pendant plus de 3 jours, nécessitant une intervention médicale	Grade 3 (malgré un traitement médical d'intensité maximale) : interrompre jusqu'à résolution, puis reprendre à la posologie inférieure ^d .
Vomissements de grade 3 ou 4 Plus de 6 épisodes en 24 heures pendant plus de 3 jours, nécessitant une intervention médicale, c.-à-d. alimentation par sonde ou hospitalisation ; conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention d'urgence	Grade 3 ou 4 (malgré un traitement médical d'intensité maximale) : interrompre jusqu'à résolution, puis reprendre à la posologie inférieure ^d .
Diarrhée de grade 3 ou 4 Augmentation de 7 selles ou plus par jour par rapport à la valeur initiale, incontinence, hospitalisation indiquée ; conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention d'urgence	Grade 3 ou 4 (malgré un traitement médical d'intensité maximale) : interrompre jusqu'à résolution, puis reprendre à la posologie inférieure ^d .
Atteinte oculaire de grade 1 (symptômes légers) ou 2 (symptômes modérés compromettant la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne adaptées à l'âge)	Grade 1 ou 2 : surveiller les symptômes et signaler tout symptôme à un spécialiste de la vision. Envisager une diminution de la posologie en cas d'atteinte oculaire de grade 2.
Atteinte oculaire de grade 3 ou 4 (perte de la vision, diminution marquée de la vision)	Grade 3 ou 4 : interrompre dans l'attente d'une évaluation d'une perte de la vision sévère. Arrêter définitivement, si pas d'autre cause identifiée à l'évaluation.

a. Grade basé sur la version 4.0 des critères Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI).

b. Fréquence cardiaque au repos inférieure au percentile 2,5 d'après les normes pour l'âge.

c. Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.

d. Arrêter définitivement le crizotinib chez les patients ne pouvant pas le tolérer après 2 diminutions de la posologie, sauf indication contraire dans le Tableau 4.

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 tableaux 3 et 6 et rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Ajustements chez les patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif avancé
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 de 200 mg deux fois par jour. 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 de 250 mg une fois par jour (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.

Ajustements chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK- positive

Les ajustements chez les patients pédiatriques sont basés sur l'étude clinique menée chez des patients adultes (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de la posologie initiale de crizotinib n'est recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (soit ASAT > 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) correspond à la première diminution de la posologie basée sur la SC figurant dans le tableau 4. La posologie initiale recommandée de crizotinib chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (toute valeur d'ASAT et bilirubine totale > $3 \times$ LSN) correspond à la deuxième diminution de la posologie basée sur la SC figurant dans le tableau 4.

Insuffisance rénale

Ajustements chez les patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif avancé
Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq$ clairance de la créatinine [Cl_{cr}] < 90 ml/min) ou modérée ($30 \leq Cl_{cr}$ < 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 (Cl_{cr} < 30 ml/min). La posologie initiale du crizotinib doit être ajustée à 250 mg par voie orale une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse. La posologie peut être augmentée à 200 mg deux fois par jour en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles après au moins 4 semaines de traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Ajustements chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK- positive

Les ajustements chez les patients pédiatriques sont basés sur les informations obtenues chez les patients adultes (voir rubrique 5.2). Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ($60 \leq$ clairance de la créatinine [Cl_{cr}] < 90 ml/min) ou modérée ($30 \leq Cl_{cr}$ < 60 ml/min) calculée à l'aide de l'équation de Schwartz. La posologie initiale recommandée de crizotinib chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} < 30 ml/min) ne nécessitant pas de dialyse correspond à la deuxième diminution de la posologie basée sur la SC figurant dans le tableau 4. La posologie peut être augmentée à la première diminution de la posologie basée sur la SC figurant dans le tableau 4 et selon la sécurité et la tolérance individuelles après au moins 4 semaines de traitement.

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est requis (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité du crizotinib ont été établies chez des patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif systémique récidivant ou réfractaire âgés de 3 à < 18 ans ou d'une TMI ALK-positive récidivante ou réfractaire non résécable âgés de 2 à < 18 ans. Aucune donnée de sécurité ou d'efficacité sur le traitement par crizotinib n'est disponible chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif âgés de moins de 3 ans ou les patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positive âgés de moins de 2 ans. La capacité des patients pédiatriques à avaler les gélules intactes doit être évaluée avant de prescrire le crizotinib. Les patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) capables d'avaler les gélules intactes de crizotinib peuvent être traités par crizotinib.

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).

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès que lui-même ou la personne chargée des soins s'en aperçoit, sauf si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Le patient ne doit pas prendre une dose double pour compenser une dose oubliée.

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive

L'utilisation d'antiémétiques avant et pendant le traitement par crizotinib est recommandée pour prévenir des nausées et des vomissements chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive. Des agents antiémétiques et antidiarrhéiques standard sont recommandés pour la prise en charge des toxicités gastro-intestinales. Des traitements symptomatiques tels qu'hydratation intraveineuse ou orale, supplémentation en électrolytes et soutien nutritionnel sont recommandés si cliniquement indiqués (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 et ROS1

Il est important de choisir une méthode robuste et validée pour la recherche du statut ALK ou ROS1 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 bronchectasie. 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 d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et 17 % des patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive 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 les 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 des patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive, des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment rapportés (68 %). Des cas de leucopénie de grade 3 ou 4 ont été fréquemment rapportés (3%) chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et très fréquemment rapportés (24 %) chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive (voir rubrique 4.8). Moins de 0,5% des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif ont développé une neutropénie fébrile au cours des études cliniques avec le crizotinib. Chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive, une neutropénie fébrile a été rapportée chez un patient, correspondant à un effet fréquent (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 adultes 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 des études cliniques sur le crizotinib menées chez des patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive, une atteinte oculaire est survenue chez 25 sur 41 (61 %) patients (voir rubrique 4.8).

Un examen ophtalmologique initial doit être réalisé avant l'instauration du traitement par crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ou d'une TMI. Un suivi ophtalmologique, comprenant un examen de la rétine, est recommandé dans le mois qui suit l'instauration du traitement par crizotinib, puis tous les 3 mois, ainsi qu'en cas d'apparition de nouveaux symptômes visuels. Les professionnels de santé doivent informer les patients, les parents et les aidants des symptômes de toxicité oculaire et du risque de perte de la vision. Dans le cas d'une atteinte oculaire de grade 2, les symptômes doivent être surveillés et communiqués à un ophtalmologue, qui pourrait envisager une diminution de la posologie. Dans le cas d'une atteinte oculaire de grade 3 ou 4, le traitement par crizotinib doit être suspendu le temps de l'évaluation et arrêté définitivement en cas d'atteinte oculaire sévère de grade 3 ou 4 en l'absence d'autre cause identifiée (voir rubrique 4.2, tableau 6).

Le traitement par crizotinib doit être arrêté chez tout patients 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 ou 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 indiqué (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 des symptômes visuels ou une perte de la vision. La décision de reprendre le traitement par crizotinib doit prendre en compte le bénéfice potentiel en fonction des 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 200 mg ou 250 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

Toxicité gastro-intestinale

Le crizotinib peut causer des toxicités gastro-intestinales sévères chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive. Des vomissements et des diarrhées sont survenus chez respectivement 95 % et 85 % des patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive.

L'utilisation d'antiémétiques avant et pendant le traitement par crizotinib est recommandée pour prévenir la survenue de nausées et de vomissements. Des traitements antiémétiques et antidiarrhéiques standard sont recommandés pour la prise en charge des toxicités gastro-intestinales. Si les patients pédiatriques développent des nausées de grade 3 durant 3 jours ou une diarrhée ou des vomissements de grade 3 ou 4 malgré un traitement médical maximal, il est recommandé d'interrompre le traitement par crizotinib jusqu'à résolution, puis de le reprendre à un palier de dose inférieur. Des traitements symptomatiques tels que l'hydratation, la supplémentation en électrolytes et le soutien nutritionnel sont recommandés si cliniquement indiqués (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 télithromycine 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) ont 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, procaïnamide).

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, anticholinestérasés, 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 enceinte 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 pourraient être affectées 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 des véhicules 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 adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif avancé

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à XALKORI de 1 669 patients atteints de 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 les 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 les 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 PID (1 %) et augmentation des transaminases (1 %).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 7 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 7 par classe de système d'organes et par catégories 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 7. 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 %) Constipation (43 %) Douleur abdominale ^j (21 %)	Œsophagite ^k (2 %) Dyspepsie (8%)	Perforation gastro-intestinale ^l (< 1 %)
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 %)	Créatine 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 7. 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, hypoesthésie, 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 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 de 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).

Résumé du profil de tolérance chez les patients pédiatriques

La population de l'analyse de sécurité inclut 110 patients pédiatriques (âgés de 1 à < 18 ans) atteints de tout type de tumeurs, dont 41 patients atteints d'un LAGC ALK-positif systémique récidivant ou réfractaire ou d'une TMI ALK-positive non résécable récidivante ou réfractaire, ayant reçu du crizotinib dans 2 études à bras unique, l'étude 0912 (n = 36) et l'étude 1013 (n = 5). Dans l'étude 0912, les patients ont reçu du crizotinib à la posologie initiale de 100 mg/m², 130 mg/m², 165 mg/m², 215 mg/m², 280 mg/m² ou 365 mg/m² deux fois par jour. Dans l'étude 1013, le crizotinib a été administré à la posologie initiale de 250 mg deux fois par jour. Au total, la population était composée de 25 patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif âgés de 3 à < 18 ans et 16 patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positive âgés de 2 à < 18 ans. L'expérience de l'utilisation du crizotinib dans les différents sous-groupes (âge, sexe et origine ethnique) de patients pédiatriques est limitée et ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Les profils de tolérance étaient similaires dans les différents sous-groupes d'âge, de sexe et d'origine ethnique, même si les fréquences d'effets indésirables montraient de légères variations au sein de chaque sous-groupe. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment (≥ 80 %) dans l'ensemble des sous-groupes (âge, sexe et origine ethnique) ont été l'augmentation des transaminases, les vomissements, la neutropénie, les nausées, la diarrhée et la leucopénie. L'effet indésirable grave le plus fréquent (90 %) a été la neutropénie.

La durée médiane du traitement chez les patients pédiatriques atteints de tout type de tumeurs était de 2,8 mois. Un événement indésirable a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 11 patients (10 %). L'administration a été interrompue chez 47 patients (43 %) et la posologie a été diminuée chez 15 patients (14 %). Les effets indésirables les plus fréquents (> 60 %) ont été l'augmentation des transaminases, les vomissements, la neutropénie, les nausées, la diarrhée et la leucopénie. L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent (≥ 40 %) a été la neutropénie.

La durée médiane du traitement chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif était de 5,1 mois. Un événement indésirable a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 1 patient (4 %). Onze patients atteints d'un LAGC ALK-positif sur 25 (44 %) ont arrêté définitivement le traitement par crizotinib en raison d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). L'administration a été

interrompue chez 17 patients (68 %) et la posologie a été diminuée chez 4 patients (16 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 80 %) ont été la diarrhée, les vomissements, l'augmentation des transaminases, la neutropénie, la leucopénie et les nausées. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 40 %) ont été la neutropénie, la leucopénie et la lymphopénie.

La durée médiane du traitement chez les patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positif était de 21,8 mois. Un événement indésirable a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 4 patients (25 %). L'administration a été interrompue chez 12 patients (75 %) et la posologie a été diminuée chez 4 patients (25 %). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 80 %) ont été la neutropénie, les nausées et les vomissements. L'effet indésirable de grade 3 ou 4 le plus fréquent (≥ 40 %) a été la neutropénie.

Le profil de tolérance du crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positif a globalement été similaire à celui précédemment établi chez les adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif avancé, malgré certaines variations de fréquence. Les cas de neutropénie, leucopénie et diarrhée de grade 3 ou 4 ont été plus fréquents (différence de ≥ 10 %) chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positif que chez les adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif. Ces 2 populations se caractérisent par un âge, une comorbidité et des maladies sous-jacentes différentes, ce qui pourrait expliquer les différences de fréquence.

Les effets indésirables chez les patients pédiatriques atteints de tout type de tumeurs sont présentés dans le tableau 8 par classe de système d'organes et par catégories de fréquence définies 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 chez les patients pédiatriques (N = 110)

Classe de système d'organes	Tout type de tumeurs (N = 110)	
	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^a (71 %) Leucopénie ^b (63 %) Anémie ^c (52 %) Thrombopénie ^d (21 %)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypophosphatémie (30 %) Diminution de l'appétit (39 %)	
Affections du système nerveux	Neuropathie ^e (26 %) Dysgueusie (10 %)	
Affections oculaires	Trouble de la vision ^f (44 %)	
Affections cardiaques	Bradycardie ^g (14 %) Étourdissement (16 %)	Allongement de l'intervalle QT (ECG) (4 %)
Affections gastro-intestinales	Vomissements (77 %) Diarrhée (69 %) Nausées (71 %) Constipation (31 %) Dyspepsie (10 %) Douleur abdominale ^h (43 %)	Œsophagite (4 %)
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases ⁱ (87 %) Augmentation de la phosphatase alcaline sérique (19 %)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash (3 %)
Affection du rein et des voies urinaires	Augmentation de la créatinine sanguine (45 %)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème ^j (20 %) Fatigue (46 %)	

	Tout type de tumeurs (N = 110)	
Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent

Date d'analyse : 3 sept. 2019.

Les termes employés pour les événements relevant du même concept médical ou de la même affection ont été regroupés et rapportés comme un effet indésirable unique dans le tableau 8. 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.

- a. Neutropénie (neutropénie fébrile, neutropénie, diminution des neutrophiles)
- b. Leucopénie (leucopénie, diminution des globules blancs)
- c. Anémie (anémie, anémie macrocytaire, anémie mégaloblastique, hémoglobine, diminution de l'hémoglobine, anémie hyperchrome, anémie hypochrome, anémie hypoplasique, anémie microcytaire, anémie normochrome normocytaire)
- d. Thrombopénie (diminution des plaquettes, thrombopénie)
- e. Neuropathie (sensation de brûlure, troubles de la démarche, faiblesse musculaire, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie périphérique sensitive)
- f. Troubles de la vision (photophobie, photopsie, vision floue, baisse de l'acuité visuelle, dégradation de la vision, corps flottants du vitré)
- g. Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale)
- h. Douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale, douleur affectant la partie inférieure de l'abdomen, douleur affectant la partie supérieure de l'abdomen, sensibilité abdominale)
- i. Augmentation des transaminases (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase)
- j. Œdème (œdème de la face, œdème localisé, œdème périphérique, œdème péri-orbitaire)

Bien que tous les effets indésirables identifiés dans la population adulte n'aient pas été observés dans les essais cliniques conduits 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.

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 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 d'un 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 adultes (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 3 (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 adultes 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 %).

Patients pédiatriques

Parmi les 110 patients pédiatriques ayant divers types tumoraux traités par crizotinib dans le cadre des études cliniques, 70 % et 75 % ont présenté une augmentation de l'ASAT et de l'ALAT, respectivement, l'augmentation étant de grade 3 et 4 chez 7 % et 6 % des patients, respectivement.

Effets gastro-intestinaux

Le traitement symptomatique doit inclure l'administration de médicaments antiémétiques. Pour de plus amples informations sur le traitement symptomatique chez les patients pédiatriques, voir rubrique 4.4.

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Chez les patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, les événements gastro-intestinaux de toutes causes les plus fréquemment rapportés 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 portant sur des 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).

Patients pédiatriques

Dans les essais cliniques, les vomissements (77 %), la diarrhée (69 %), les nausées (71 %), la douleur abdominale (43 %) et la constipation (31 %) ont été les événements gastro-intestinaux, toutes causes confondues, rapportés le plus fréquemment chez 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs traités par crizotinib. Chez les patients atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positif traités par crizotinib, les vomissements (95 %), la diarrhée (85 %), les nausées (83 %), la douleur abdominale (54 %) et la constipation (34 %) ont été les événements gastro-intestinaux, toutes causes confondues, rapportés le plus fréquemment (voir rubrique 4.4). Le crizotinib peut provoquer des toxicités gastro-intestinales sévères chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ou d'une TMI (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 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 \geq 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 \geq 30 à $<$ 60 msec par rapport à la valeur initiale chez 11 patients (21 %) et une augmentation de l'intervalle QTcF \geq 60 msec par rapport à la valeur initiale chez un patient (2 %). Aucun patient ne présentait un intervalle maximum QTcF \geq 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.

Patients pédiatriques

Un allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme a été rapporté chez 4 % des 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs traités par crizotinib au cours des études cliniques.

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 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 adultes atteints d'un CPNPC soit ALK-positif, soit ROS1-positif avancé. La majorité des événements était d'intensité légère. Au total, 259 des 1 666 (16 %) patients pour lesquels au moins une évaluation des signes vitaux après le début du traitement était disponible avaient un pouls $<$ 50 bpm.

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, la bradycardie, toutes causes confondues, a été rapportée chez 14 % des patients ; 1 % des patients a présenté une bradycardie de grade 3.

Pneumopathie interstitielle

Les patients présentant des symptômes 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 adultes atteints d'un CPNPC

Des PID sévères, menaçant le pronostic vital ou d'évolution fatale peuvent survenir chez les patients adultes traités par crizotinib. Au cours des études conduites chez des patients 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.

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez des patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, une PID a été rapportée chez 1 patient (1 %) ; il s'agissait d'une pneumopathie de grade 1.

Effets visuels

Un examen ophtalmologique est recommandé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent. Des examens ophtalmologiques doivent être réalisés chez les patients pédiatriques avant et au cours du traitement par crizotinib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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 adultes (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 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 atteints d'un CPNPC qui ont reçu 250 mg de crizotinib 2 fois par jour. Trente-huit patients adultes 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.

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez 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 fréquents ont été la vision floue (20 %) et la dégradation de la vision (11 %).

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez 41 patients atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive, des troubles de la vision ont été rapportés chez 25 patients (61 %). Chez ces patients pédiatriques ayant présenté des troubles de la vision, un patient atteint de TMI a présenté un trouble du nerf optique de grade 3 lié à une myopie, alors qu'il était de grade 1 à l'inclusion. Les symptômes visuels les plus fréquents ont été une vision floue (24 %), une déficience visuelle (20 %), une photopsie (17 %) et des corps flottants du vitré (15 %). Tous étaient de grade 1 ou 2.

Effets sur le système nerveux

Patients adultes atteints d'un CPNPC

Des neuropathies, toutes causes confondues, telles que décrites dans le tableau 7, sont survenues chez 435 patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif avancé (25 %) parmi les 1 722 traités par crizotinib. Des dysgueusies, essentiellement de grade 1, ont également été très fréquemment rapportées dans ces études.

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs, la neuropathie et la dysgueusie ont été rapportées chez 26 % et 9 % des patients, respectivement.

Kystes rénaux

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

Patients adultes atteints d'un CPNPC

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

Patients pédiatriques

Aucun kyste rénal n'a été rapporté dans les études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez 110 patients pédiatriques présentant divers types de tumeurs.

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 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 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.

Patients pédiatriques

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib conduites chez 110 patients pédiatriques présentant divers types de tumeurs, une neutropénie a été rapportée chez 71 % des patients ; une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 58 patients (53 %). Une neutropénie fébrile est survenue chez 4 patients (3,6 %). Une leucopénie a été rapportée chez 63 % des patients, et une leucopénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 18 patients (16 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs 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 xéno greffes 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 xéno greffes 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 du LAGC (SU-DHL-1 et Karpas-299, qui contiennent toutes deux le gène *NPM-ALK*) ont montré que le crizotinib était capable d'induire l'apoptose ; dans les cellules Karpas-299, le crizotinib a inhibé la prolifération et la signalisation médiée par l'ALK à des doses atteignables en situation clinique. Les données *in vivo* obtenues dans un

modèle basé sur la lignée Karpas-299 ont montré une régression complète de la tumeur à une posologie de 100 mg/kg une fois par jour.

Études cliniques

CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité – étude 1014 de phase 3 randomisée

L'efficacité et la sécurité du crizotinib dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique, n'ayant pas reçu de traitement systémique préalable pour la maladie avancée, ont été démontrées dans l'étude globale, randomisée et en ouvert 1014.

La population FAS (Full Analysis Set) comprenait 343 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé identifié par hybridation in situ en fluorescence (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) avant la randomisation : 172 patients ont été randomisés dans le bras crizotinib et 171 dans le bras chimiothérapie (pémétréxed + carboplatine ou cisplatine ; jusqu'à 6 cycles de traitement). Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population globale de l'étude étaient les suivantes : 62 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 53 ans, 95 % des patients présentaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1 à l'entrée dans l'étude, 51 % des patients étaient blancs et 46% étaient asiatiques, 4 % étaient des fumeurs actifs, 32 % étaient d'anciens fumeurs et 64% n'avaient jamais fumé. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques de la population globale de l'étude, 98 % des patients présentaient des métastases, 92 % des tumeurs étaient classifiées histologiquement comme adénocarcinomes et 27 % des patients présentaient des métastases cérébrales.

Les patients pouvaient poursuivre le traitement par crizotinib après la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), à la discrétion de l'investigateur s'ils présentaient toujours des bénéfices cliniques. Soixante-cinq patients (73 %) parmi les 89 traités par crizotinib et 11 patients (8,3 %) parmi les 132 traités par chimiothérapie ont continué le traitement pendant au moins 3 semaines après la progression objective de leur maladie. Les patients randomisés dans le bras chimiothérapie pouvaient recevoir le crizotinib en cas de progression de la maladie, définie selon les critères RECIST et confirmée par un comité indépendant de revue radiologique (Independent Radiology Review, IRR). Cent quarante-quatre patients (84 %) du bras chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur par crizotinib.

Le crizotinib a significativement prolongé la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS), objectif principal de l'étude, par rapport à la chimiothérapie d'après les évaluations de l'IRR. Le bénéfice apporté par le crizotinib en termes de PFS était homogène dans les sous-groupes de caractéristiques initiales telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut tabagique, le délai depuis le diagnostic, l'indice de performance ECOG et la présence de métastases cérébrales. Une amélioration numérique de la survie globale (OS) a été constatée chez les patients traités par crizotinib, bien que cette amélioration n'ait pas été statistiquement significative. Les données d'efficacité de l'étude 1014 de phase 3 randomisée sont résumées dans le tableau 9, et les courbes de Kaplan-Meier de la PFS et de l'OS sont affichées dans les figures 1 et 2, respectivement.

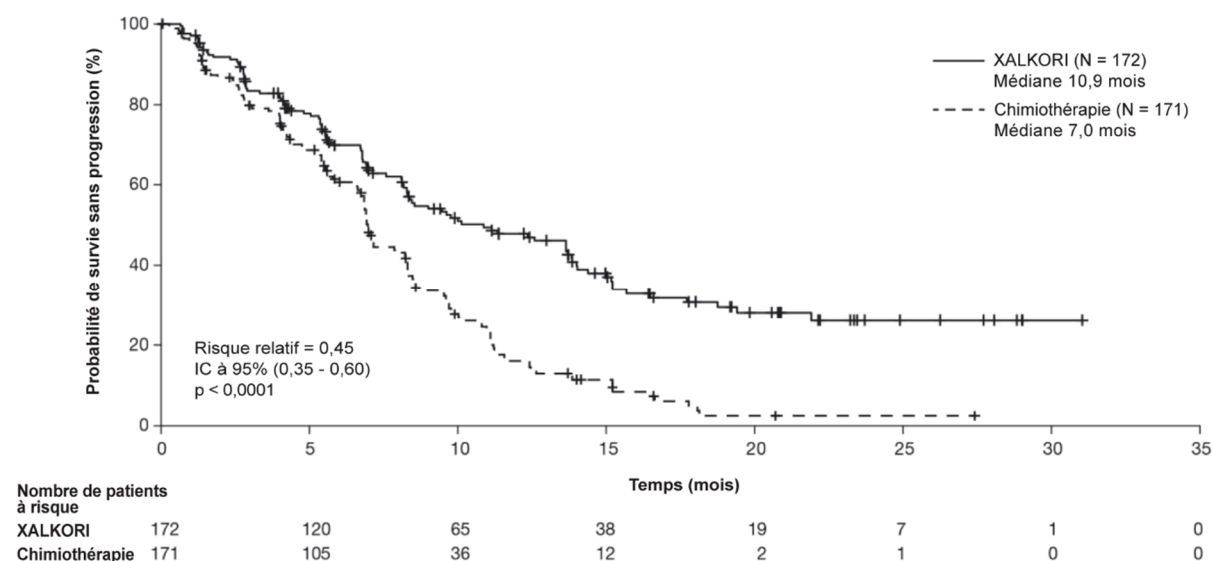
Tableau 9. Résultats d'efficacité de l'étude 1014 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité*

Critère de réponse	Crizotinib N = 172	Chimiothérapie N = 171
Survie sans progression (d'après l'IRR)		
Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%)	100 (58 %)	137 (80 %)
PFS médiane en mois (IC à 95 %)	10,9 (8,3 ; 13,9)	7,0 ^a (6,8 ; 8,2)
RR (IC à 95 %) ^b	0,45 (0,35 ; 0,60)	
Valeur de p ^c	< 0,0001	
Survie globale^d		
Nombre de décès, n (%)	71 (41 %)	81 (47 %)
OS médiane en mois (IC à 95 %)	NA (45,8 ; NA)	47,5 (32,2 ; NA)
RR (IC à 95 %) ^b	0,76 (0,55 ; 1,05)	
Valeur de p ^c	0,0489	
Probabilité de survie à 12 mois, ^d % (IC à 95 %)	83,5 (77,0 ; 88,3)	78,4 (71,3 ; 83,9)
Probabilité de survie à 18 mois, ^d % (IC à 95 %)	71,5 (64,0 ; 77,7)	66,6 (58,8 ; 73,2)
Probabilité de survie à 48 mois, ^d % (IC à 95 %)	56,6 (48,3 ; 64,1)	49,1 (40,5 ; 57,1)
Taux de réponse objective (d'après l'IRR)		
Taux de réponse objective % (IC à 95 %)	74 % (67 ; 81)	45 % ^e (37 ; 53)
Valeur de p ^f	< 0,0001	
Durée de réponse		
Mois ^g (IC à 95 %)	11,3 (8,1 ; 13,8)	5,3 (4,1 ; 5,8)

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; RR : risque relatif ; IRR : comité indépendant de revue radiologique ; N/n : nombre de patients ; NA : non atteint ; PFS : survie sans progression ; ORR : taux de réponse objective ; OS : survie globale.

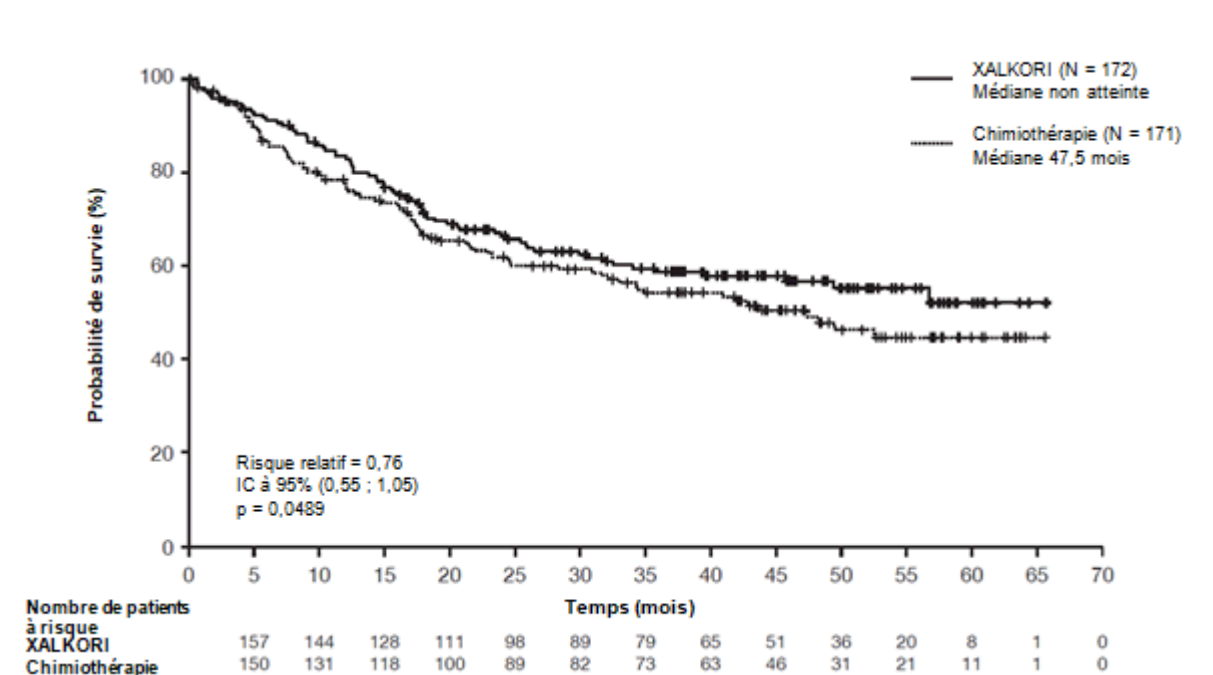
- * La PFS, le taux de réponse objective et la durée de réponse sont définis d'après la date d'analyse du 30 novembre 2013 ; l'OS est définie d'après la dernière visite du dernier patient du 30 novembre 2016, et est définie d'après un suivi médian d'environ 46 mois.
- a. La durée médiane de la PFS était de 6,9 mois (IC à 95% : 6,6 ; 8,3) avec le pémétrexed/la cisplatine (RR = 0,49 ; valeur de p < 0,0001 pour le crizotinib en comparaison avec le pémétrexed/la cisplatine) et de 7,0 mois (IC à 95% : 5,9 ; 8,3) avec le pémétrexed/la carboplatine (RR = 0,45 ; valeur de p < 0,0001 pour le crizotinib en comparaison avec le pémétrexed/la carboplatine).
- b. D'après l'analyse stratifiée à risques proportionnels de Cox.
- c. D'après le test de log-rank stratifié (unilatéral).
- d. Actualisée d'après l'analyse de l'OS finale. L'analyse de l'OS n'a pas été ajustée pour les effets confondants potentiels du passage dans le bras crizotinib (144 [84%] patients du bras chimiothérapie ont reçu un traitement ultérieur par crizotinib).
- e. L'ORR était de 47% (IC à 95% : 37 ; 58) pour le pémétrexed/la cisplatine (valeur de p < 0,0001 en comparaison avec le crizotinib) et de 44% (IC à 95% : 32 ; 55) pour le pémétrexed/la carboplatine (valeur de p < 0,0001 en comparaison avec le crizotinib).
- f. D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié (bilatéral).
- g. Estimé selon la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (d'après l'IRR) par bras de traitement dans l'étude 1014 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité



Abréviations : IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; p : valeur de p.

Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale par bras de traitement dans l'étude 1014 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé non préalablement traité



Abréviations : IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; p : valeur de p.

Chez les patients présentant des métastases cérébrales préalablement traitées à l'entrée dans l'étude, le temps jusqu'à progression des métastases intracrâniennes (Intracranial Time to Progression, IC-TTP) médian était de 15,7 mois dans le bras crizotinib (N = 39) et de 12,5 mois dans le bras chimiothérapie (N = 40) (RR = 0,45 [IC à 95 % : 0,19 ; 1,07] ; valeur de p unilatérale = 0,0315). Chez les patients sans métastases cérébrales à l'entrée dans l'étude, l'IC-TTP médian n'a été atteint ni dans le bras crizotinib (N = 132) ni dans les bras chimiothérapie (N = 131) (RR = 0,69 [IC à 95 % : 0,33 ; 1,45] ; valeur de p unilatérale = 0,1617).

Les symptômes et la qualité de vie globale rapportés par les patients ont été évalués à l'aide de l'échelle EORTC QLQ-C30 et de son module sur le cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13). Au total, 166 patients du bras crizotinib et 163 patients du bras chimiothérapie ont rempli les questionnaires EORTC QLQ-C30 et LC13 à l'inclusion, puis à au moins lors d'une autre visite de suivi. Une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie globale a été observée dans le bras crizotinib par rapport au bras chimiothérapie (variation globale par rapport aux scores à l'entrée dans l'étude de 13,8 ; valeur de $p < 0,0001$).

Le temps jusqu'à détérioration (Time to Deterioration, TTD) a été préalablement spécifié comme la première survenue d'une augmentation de ≥ 10 points, par rapport à l'entrée dans l'étude, des scores des symptômes de douleur thoracique, de toux ou de dyspnée tels qu'évalués par le questionnaire EORTC QLQ-LC13.

Le crizotinib a eu un effet bénéfique sur les symptômes en prolongeant de façon significative le TTD en comparaison avec la chimiothérapie (délai moyen de 2,1 mois contre 0,5 mois ; RR : 0,59 ; IC à 95 % : 0,45 ; 0,77 ; valeur de p bilatérale du log-rank ajusté selon la méthode de Hochberg = 0,0005).

CPNPC ALK-positif avancé préalablement traité – étude 1007 de phase 3 randomisée

L'efficacité et la sécurité du crizotinib dans le traitement des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique, ayant reçu un traitement systémique préalable pour la maladie avancée, ont été démontrées dans l'étude globale, randomisée et en ouvert 1007.

La population FAS comprenait 347 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé identifié par la technique FISH avant la randomisation. Cent soixante-treize (173) patients ont été randomisés dans le bras crizotinib et 174 dans le bras chimiothérapie (pémétréxed ou docétaxel). Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population globale de l'étude étaient les suivantes : 56 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 50 ans, 39 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'entrée dans l'étude et 52 % un indice de 1, 52 % des patients étaient blancs et 45 % étaient asiatiques, 4 % étaient des fumeurs actifs, 33 % étaient d'anciens fumeurs et 63 % n'avaient jamais fumé, 93 % des patients présentaient des métastases et 93 % des tumeurs étaient classifiées histologiquement comme adénocarcinomes.

Les patients pouvaient poursuivre le traitement qui leur avait été attribué après la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST, à la discrétion de l'investigateur s'ils semblaient tirer des bénéfices cliniques du traitement. Cinquante-huit des 84 patients (69 %) traités par crizotinib et 17 des 119 patients (14 %) traités par chimiothérapie ont poursuivi le traitement pendant au moins 3 semaines après la progression objective de leur maladie. Les patients randomisés dans le bras chimiothérapie pouvaient recevoir le crizotinib au moment de la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST et confirmée par l'IRR.

D'après les évaluations de l'IRR, le crizotinib a prolongé la PFS, objectif principal de l'étude, de façon significative, en comparaison avec la chimiothérapie. Le bénéfice apporté par le crizotinib en termes de PFS était homogène dans les sous-groupes de caractéristiques initiales, telles que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut tabagique, le délai depuis le diagnostic, l'indice de performance ECOG, la présence de métastases cérébrales et l'administration antérieure d'un ITK de l'EGFR.

Les données d'efficacité de l'étude 1007 sont résumées dans le tableau 10, et les courbes de Kaplan-Meier de la PFS et de l'OS sont présentées aux figures 3 et 4, respectivement.

Tableau 10. Résultats d'efficacité de l'étude 1007 de phase 3 randomisée chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif préalablement traité (population FAS)*

Critère de réponse	Crizotinib N = 173	Chimiothérapie N = 174
Survie sans progression (d'après l'IRR)		
Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%)	100 (58%)	127 (73%)
Type d'événement, n (%)		
Progression de la maladie	84 (49%)	119 (68%)
Décès sans progression objective	16 (9%)	8 (5%)
PFS médiane en mois (IC à 95%)	7,7 (6,0 ; 8,8)	3,0 ^a (2,6 ; 4,3)
RR (IC à 95%) ^b	0,49 (0,37 ; 0,64)	
Valeur de p ^c	< 0,0001	
Survie globale^d		
Nombre de décès, n (%)	116 (67%)	126 (72%)
OS médiane en mois (IC à 95%)	21,7 (18,9 ; 30,5)	21,9 (16,8 ; 26,0)
RR (IC à 95%) ^b	0,85 (0,66 ; 1,10)	
Valeur de p ^c	0,1145	
Probabilité de survie à 6 mois ^e , % (IC à 95%)	86,6 (80,5 ; 90,9)	83,8 (77,4 ; 88,5)
Probabilité de survie à 1 an ^e , % (IC à 95%)	70,4 (62,9 ; 76,7)	66,7 (59,1 ; 73,2)
Taux de réponse objective (d'après l'IRR)		
Taux de réponse objective, % (IC à 95%)	65% (58 ; 72)	20% ^f (14 ; 26)
Valeur de p ^g	< 0,0001	
Durée de réponse		
Médiane ^e , mois (IC à 95%)	7,4 (6,1 ; 9,7)	5,6 (3,4 ; 8,3)

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; RR : risque relatif, IRR : comité indépendant de revue radiologique ; N/n nombre de patients ; PFS : survie sans progression ; ORR : taux de réponse objective ; OS : survie globale.

* La PFS, le taux de réponse objective et la durée de réponse sont définis d'après la date d'analyse du 30 mars 2012 ; l'OS est définie d'après la date d'analyse du 31 août 2015.

^a. La durée médiane de la PFS était de 4,2 mois (IC à 95 % : 2,8 ; 5,7) avec le pémétréxed (RR = 0,59 ; valeur de p = 0,0004 pour le crizotinib en comparaison avec le pémétréxed) et de 2,6 mois (IC à 95 % : 1,6 ; 4,0) avec le docétaxel (RR = 0,30 ; valeur de p < 0,0001 pour le crizotinib en comparaison avec le docétaxel).

^b. D'après l'analyse stratifiée à risques proportionnels de Cox.

^c. D'après le test de log-rank stratifié (unilatéral).

^d. Actualisée d'après l'analyse de l'OS finale. L'analyse de l'OS finale n'a pas été ajustée pour les effets confondants potentiels du passage dans le bras crizotinib (154 [89%] patients ont reçu un traitement ultérieur par crizotinib).

^e. Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

^f. L'ORR était de 29% (IC à 95 % : 21 ; 39) avec le pémétréxed (valeur de p < 0,0001 en comparaison avec le crizotinib) et de 7% (IC à 95 % : 2 ; 16) avec le docétaxel (valeur de p < 0,0001 en comparaison avec le crizotinib).

^g. D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié (bilatéral).

Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (d'après l'IRR) par bras de traitement dans l'étude 1007 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif préalablement traité

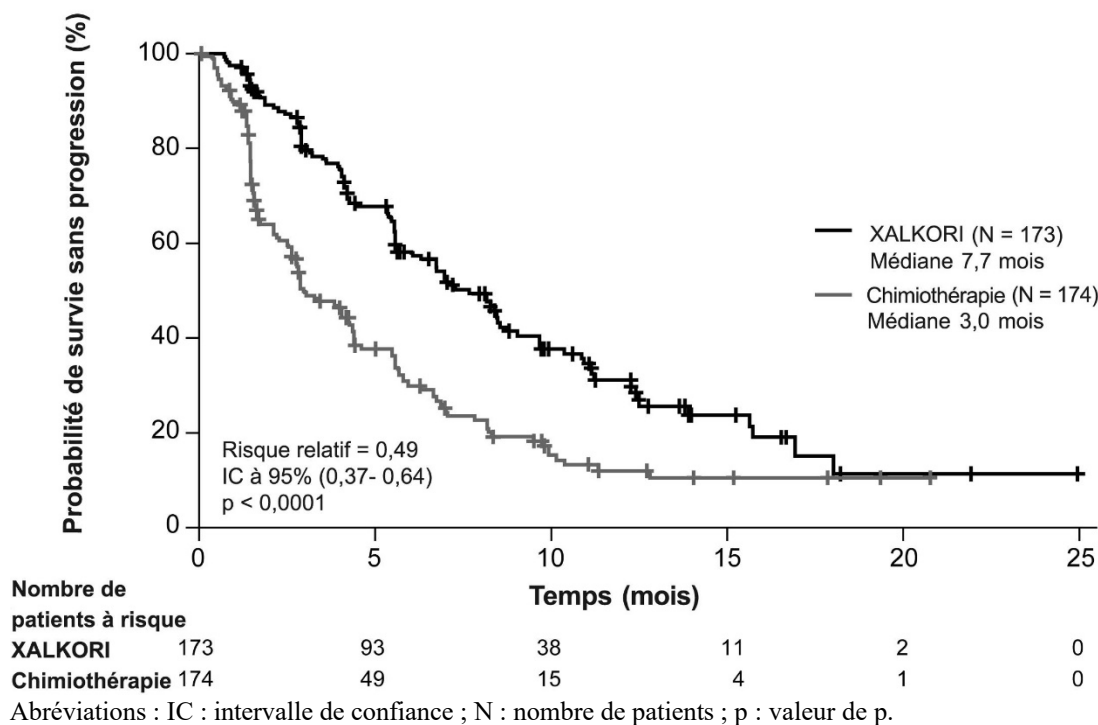
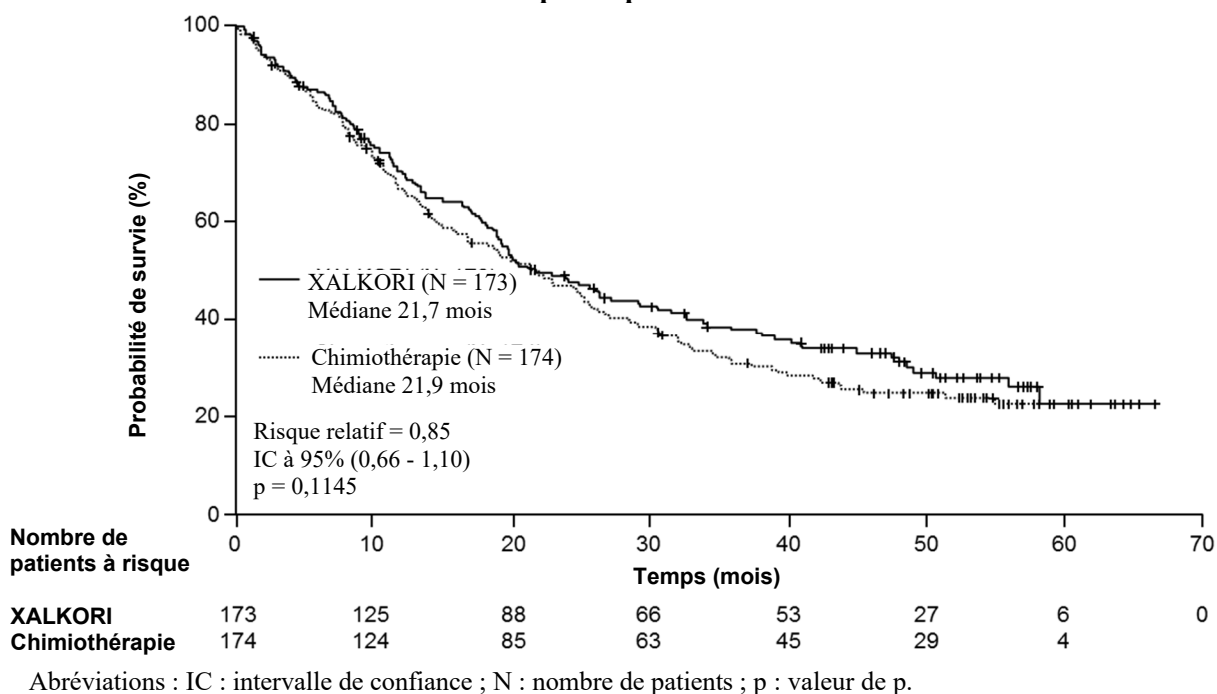


Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale par bras de traitement dans l'étude 1007 de phase 3 randomisée (population FAS) chez des patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif préalablement traité



Cinquante-deux (52) patients traités par crizotinib et 57 patients traités par chimiothérapie et présentant des métastases cérébrales asymptomatiques préalablement traitées ou non ont été inclus dans l'étude 1007 de phase 3 randomisée. Le taux de contrôle de la maladie intracrânienne (Intracranial Disease Control Rate, IC-DCR) à 12 semaines était de 65 % et de 46 % pour les patients traités par crizotinib et par chimiothérapie, respectivement.

Les symptômes et la qualité de vie globale rapportés par les patients ont été évalués à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30 et de son module pour le cancer du poumon (EORTC QLQ-LC13) à l'inclusion (Jour 1 du Cycle 1) et le Jour 1 de chaque cycle de traitement suivant. Au total, 162 patients du bras crizotinib et 151 patients du bras chimiothérapie ont rempli les questionnaires EORTC QLQ-C30 et LC-13 à l'inclusion puis à au moins 1 autre visite.

Le crizotinib a eu un effet bénéfique sur les symptômes en prolongeant de façon significative le temps jusqu'à détérioration (délai médian de 4,5 mois contre 1,4 mois) des symptômes de douleur thoracique, de dyspnée ou de toux rapportés par les patients, par rapport à la chimiothérapie (RR : 0,50 ; IC à 95 % : 0,37 ; 0,66 ; valeur de p bilatérale du log-rank ajusté selon la méthode de Hochberg < 0,0001).

Les améliorations par rapport à l'entrée dans l'étude ont été significativement supérieures avec le crizotinib, en comparaison avec la chimiothérapie, en ce qui concerne l'alopécie (Cycles 2 à 15 ; valeur de p < 0,05), la toux (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,0001), la dyspnée (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,0001), l'hémoptysie (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,05), les douleurs au bras ou à l'épaule (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,0001), les douleurs thoraciques (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,0001) et les douleurs dans d'autres régions du corps (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,05). La détérioration, par rapport à l'entrée dans l'étude, des neuropathies périphériques (Cycles 6 à 20 ; valeur de p < 0,05), des dysphagies (Cycles 5 à 11 ; valeur de p < 0,05) et des lésions buccales (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,05) a été significativement plus faible avec le crizotinib en comparaison avec la chimiothérapie.

D'une manière générale, le crizotinib a permis d'améliorer la qualité de vie globale, et les améliorations observées par rapport à l'entrée dans l'étude ont été significativement plus importantes dans le bras crizotinib par rapport au bras chimiothérapie (Cycles 2 à 20 ; valeur de p < 0,05).

Études à un seul bras menées sur des patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé

L'utilisation du crizotinib en monothérapie pour le traitement du CPNPC ALK-positif avancé a été évaluée dans deux études internationales, à un seul bras (études 1001 et 1005). Parmi les patients inclus dans ces études, les patients décrits ci-dessous avaient reçu un traitement systémique antérieur pour un cancer localement avancé ou métastatique. Dans ces deux études, le critère principal d'efficacité était le taux de réponse objective (ORR) selon les critères RECIST.

Au total, 149 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé étaient inclus dans l'étude 1001 au moment de l'analyse de la PFS et de l'ORR, dont 125 qui avaient reçu au moins un traitement antérieur. Les données démographiques et pathologiques étaient les suivantes : 50 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 51 ans, 32 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 à l'entrée dans l'étude et 55 % un indice de 1, 61 % des patients étaient blancs et 30 % étaient asiatiques, moins de 1 % des patients étaient des fumeurs actifs, 27 % étaient d'anciens fumeurs et 72 % n'avaient jamais fumé, 94 % des cancers étaient métastatiques et 98 % étaient classifiées histologiquement comme adénocarcinomes. La durée médiane du traitement était de 42 semaines.

Au total, 934 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé avaient reçu du crizotinib dans l'étude 1005 au moment de l'analyse de la PFS et de l'ORR. Les données démographiques et pathologiques étaient les suivantes : 57 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 53 ans, 82 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0/1 à l'entrée dans l'étude et 18% un indice de 2/3, 52% des patients étaient blancs et 44 % étaient asiatiques, 4 % des patients étaient des fumeurs actifs, 30% étaient d'anciens fumeurs et 66 % n'avaient jamais fumé, 92 % des cancers étaient métastatiques et 94% étaient classifiées histologiquement comme adénocarcinomes. La durée médiane du traitement pour ces patients était de 23 semaines. Les patients pouvaient poursuivre le traitement après la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST, à la discrétion de l'investigateur. Soixante-dix-sept des 106 patients (73 %) ont continué le traitement par crizotinib pendant au moins 3 semaines après la progression objective de leur maladie.

Les résultats d'efficacité des études 1001 et 1005 sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11. Résultats d'efficacité des études 1001 et 1005 dans le CPNPC avancé ALK-positif

Critère d'efficacité	Étude 1001	Étude 1005
	N = 125 ^a	N = 765 ^a
Taux de réponse objective (ORR) ^b [% (IC à 95 %)]	60 (51 ; 69)	48 (44 ; 51)
Délai de réponse tumorale (DTR) [médiane (limites)] en semaines	7,9 (2,1 ; 39,6)	6,1 (3 ; 49)
Durée de réponse (DR) ^c [médiane (IC à 95 %)] en semaines	48,1 (35,7 ; 64,1)	47,3 (36 ; 54)
Survie sans progression ^c (PFS) [médiane (IC à 95%)] en mois	9,2 (7,3 ; 12,7)	7,8 (6,9 ; 9,5) ^d
	N = 154 ^e	N = 905 ^e
Nombre de décès, n (%)	83 (54 %)	504 (56 %)
Survie globale ^e [médiane (IC à 95 %)] mois	28,9 (21,1 ; 40,1)	21,5 (19,3 ; 23,6)

Abréviation : IC : intervalle de confiance ; N/n : nombre de patients ; PFS : survie sans progression.

a. Lors des dates d'analyse : 1^{er} juin 2011 (Étude 1001) et 15 février 2012 (Étude 1005).

b. La réponse n'a pas pu être évaluée chez trois patients de l'étude 1001 et chez 42 patients de l'étude 1005.

c. Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

d. Les données de PFS de l'étude 1005 portent sur 807 patients de la population de l'analyse de sécurité diagnostiqués au moyen de la technique FISH (date d'analyse : 15 février 2012).

e. Lors de la date d'analyse : 30 novembre 2013.

CPNPC ROS1-positif avancé

L'utilisation du crizotinib en monothérapie dans le traitement du CPNPC ROS1-positif avancé a été évaluée dans une étude multicentrique, internationale, à bras unique, l'étude 1001. Au total, 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif avancé avaient été inclus dans l'étude à la date d'analyse, parmi lesquels 46 patients atteints de CPNPC ROS1-positif avancé précédemment traités et un nombre limité de patients (N = 7) n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur. Le critère principal d'efficacité était l'ORR selon les critères RECIST. Les critères secondaires étaient : délai de réponse tumorale (DTR), durée de réponse (DR), PFS et OS. Les patients recevaient 250 mg de crizotinib par voie orale deux fois par jour.

Les données démographiques étaient les suivantes : 57 % des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 55 ans ; 98 % des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1 à l'entrée dans l'étude et 2 % un indice de 2. Cinquante-sept pour cent (57 %) des patients étaient blancs et 40 % étaient asiatiques ; 25 % des patients étaient d'anciens fumeurs et 75 % n'avaient jamais fumé. Les caractéristiques de la pathologie étaient les suivantes : 94 % des patients présentaient un cancer à un stade métastatique, 96 % un adénocarcinome et 13 % n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur pour un cancer métastatique.

Dans l'étude 1001, les patients devaient présenter un CPNPC ROS1-positif avancé avant d'être inclus dans l'étude clinique. Pour la plupart des patients, le statut ROS1-positif a été identifié par FISH. La durée médiane du traitement était de 22,4 mois (IC à 95 % : 15,0 ; 35,9). Il a été observé 6 réponses complètes et 32 réponses partielles pour un ORR de 72 % (IC à 95 % : 58 % ; 83 %). La DR médiane était de 24,7 mois (IC à 95 % : 15,2 ; 45,3). Cinquante pour cent des réponses tumorales objectives ont été obtenues au cours des 8 premières semaines de traitement. La PFS médiane à la date de l'analyse était de 19,3 mois (IC à 95 % : 15,2 ; 39,1). L'OS médiane à la date de l'analyse était de 51,4 mois (IC à 95 % : 29,3 ; NA).

Les données d'efficacité des patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif avancé dans l'étude 1001 sont résumées dans le tableau 12.

Tableau 12. Résultats d'efficacité de l'étude 1001 dans le CPNPC avancé ROS1-positif

Critère d'efficacité	Étude 1001 N = 53 ^a
Taux de réponse objective (ORR) [% (IC à 95 %)]	72 (58 ; 83)
Délai de réponse tumorale (DTR) [médiane (limites)] en semaines	8 (4 ; 104)
Durée de réponse (DR) ^b [médiane (IC à 95 %)] en mois	24,7 (15,2 ; 45,3)
Survie sans progression (PFS) ^b [médiane (IC à 95 %)] en mois	19,3 (15,2 ; 39,1)
OS ^b [médiane (IC à 95 %)] en mois	51,4 (29,3 ; NA)

Abréviation : IC : intervalle de confiance ; N/n : nombre de patients ; NA : non atteint ; OS = survie globale.

L'OS est définie d'après un suivi médian d'environ 63 mois.

a. Lors de la date d'analyse : 30 juin 2018.

b. Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

Histologie autre qu'adénocarcinome

Les études 1014 et 1007 de phase 3 randomisées ont respectivement inclus 21 patients non préalablement traités et 12 patients préalablement traités pour un CPNPC ALK-positif avancé dont l'histologie n'était pas un adénocarcinome. Les sous-groupes de ces études étaient de trop petite taille pour permettre de tirer des conclusions fiables. Il convient de noter qu'aucun patient atteint de CE n'a été randomisé dans le bras crizotinib de l'étude 1007 et qu'aucun patient atteint de CE n'a été inclus dans l'étude 1014 en raison de l'utilisation d'un traitement par pémétréxed comme comparateur.

Les informations disponibles proviennent de 45 patients préalablement traités pour un CPNPC dont l'histologie n'est pas un adénocarcinome (dont 22 patients atteints de CE) évaluables pour la réponse dans l'étude 1005. Des réponses partielles ont été observées chez 20 patients parmi les 45 atteints de CPNPC de type non-adénocarcinome avec un ORR de 44 % et chez 9 patients parmi les 22 atteints de CPNPC de type épidermoïde avec un ORR de 41 %, qui étaient tous deux inférieurs à l'ORR rapporté au cours de l'étude 1005 (54 %) pour tous les patients.

Réadministration de crizotinib

Aucune donnée de sécurité et d'efficacité n'est disponible concernant la réadministration de crizotinib chez des patients préalablement traités par crizotinib.

Patients âgés

Parmi les 171 patients atteints de CPNPC ALK-positif traités par crizotinib, dans le cadre de l'étude 1014 de phase 3 randomisée, 22 (13 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 26 (24 %) parmi les 109 patients ALK-positifs qui ont reçu crizotinib après avoir progressé dans le bras chimiothérapie. Parmi les 172 patients ALK-positifs traités par crizotinib dans le cadre de l'étude 1007 de phase 3 randomisée, 27 (16 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans le cadre des études simple bras, 1001 (N=154) et 1005 (N=1063) conduites chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif, 22 (14 %) et 173 (16 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, respectivement. Chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif, la fréquence des effets indésirables a été généralement similaire chez les patients de < 65 ans et chez les patients de ≥ 65 ans, à l'exception de l'œdème et de la constipation, qui ont été rapportés plus fréquemment (≥ 15% de différence) dans l'étude 1014 chez les patients traités par crizotinib âgés de ≥ 65 ans. Aucun patient inclus dans le bras crizotinib des études 1007 et 1014 de phase 3 randomisées et inclus dans l'étude 1005 à bras unique n'était âgé de > 85 ans. Un patient ALK-positif sur 154 était âgé de > 85 ans dans l'étude 1001 à bras unique (voir également rubriques 4.2 et 5.2). Parmi les 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif de l'étude 1001 à bras unique, 15 (28 %) étaient âgés de 65 et plus. Il n'y avait aucun patient ROS1-positif âgés de > 85 ans dans l'étude 1001.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du crizotinib ont été établies chez des patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif systémique récidivant ou réfractaire âgés de 3 à < 18 ans et des patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positive récidivante ou réfractaire non résécable âgés de 2 à < 18 ans (voir rubriques 4.2 et 4.8). On ne dispose d'aucune donnée de sécurité ou d'efficacité sur le traitement par crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif âgés de moins de 3 ans ou les patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positive âgés de moins de 2 ans. La capacité des patients pédiatriques à avaler les gélules intactes doit être évaluée avant de prescrire le crizotinib. Les patients pédiatriques (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) capables d'avalier les gélules intactes de crizotinib peuvent être traités par crizotinib.

Patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif (voir rubriques 4.2 et 5.2)

L'utilisation du crizotinib en monothérapie dans le traitement de patients pédiatriques atteints d'un LAGC ALK-positif systémique récidivant ou réfractaire a été évaluée dans l'étude 0912 (n = 22). Tous les patients inclus avaient précédemment reçu un traitement systémique pour leur maladie : 14 une ligne de traitement systémique, 6 deux lignes de traitement systémique et 2 plus de deux lignes de traitement systémique. Sur les 22 patients inclus dans l'étude 0912, 2 avaient précédemment reçu un greffe de moelle osseuse. Actuellement, aucune donnée sur les patients pédiatriques recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après le traitement par crizotinib n'est disponible. Les patients atteints de tumeurs primitives ou métastatiques du système nerveux central (SNC) ont été exclus de l'étude. Les 22 patients inclus dans l'étude 0912 ont reçu une posologie initiale de crizotinib de 280 mg/m² (16 patients) ou 165 mg/m² (6 patients) deux fois par jour. Les critères d'efficacité de l'étude 0912 comprenaient l'ORR, la DTR et la DR, évalués par revue indépendante. La durée médiane du suivi était de 5,5 mois.

Les caractéristiques démographiques étaient les suivantes : 23 % de patients de sexe féminin ; âge médian de 11 ans ; 50 % de patients blancs et 9 % de patients asiatiques. L'indice de performance à l'inclusion mesuré à l'aide du score de jeu de Lansky (patients ≤ 16 ans) ou du score de performance de Karnofsky (patients > 16 ans) était de 100 (50 % des patients) ou de 90 (27 % des patients). Parmi les patients inclus, 4 étaient âgés de 3 à < 6 ans, 11 de 6 à < 12 ans et 7 de 12 à < 18 ans. Aucun patient de moins de 3 ans n'a été inclus dans l'étude.

Les données d'efficacité telles qu'évaluées par revue indépendante sont fournies dans le tableau 13.

Tableau 13. Résultats d'efficacité pour le LAGC ALK-positif systémique dans l'étude 0912

Critère d'efficacité ^a	N = 22 ^b
ORR, [% (IC à 95 %)] ^c	86 (67 ; 95)
Réponse complète, n (%)	17 (77)
Réponse partielle, n (%)	2 (9)
DTR ^d	
Médiane (limites) en mois	0,9 (0,8 ; 2,1)
DR ^{d,e}	
Médiane (limites) en mois	3,6 (0,0 ; 15,0)

Abréviations : DR : durée de réponse ; DTR : délai de réponse tumorale ; IC : intervalle de confiance ; N/n : nombre de patients ; ORR : taux de réponse objective.

- Selon l'évaluation du Comité de Revue Indépendant à l'aide des critères de réponse de la classification de Lugano.
- Date d'analyse : 19 janv. 2018.
- IC à 95 % basé sur la méthode du score de Wilson.
- Estimé à l'aide de statistiques descriptives.
- Dix des 19 patients (53 %) ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques après la survenue d'une réponse objective. La DR des patients recevant une greffe a été censurée au moment de leur dernière évaluation tumorale avant la greffe.

Patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positif (voir rubriques 4.2 et 5.2)

L'utilisation du crizotinib en monothérapie dans le traitement de patients pédiatriques atteints d'une TMI ALK-positif récidivante ou réfractaire non résécable a été évaluée dans l'étude 0912 (n = 14). La plupart des patients inclus (12 sur 14) avaient précédemment fait l'objet d'une intervention chirurgicale (8 patients) ou à un traitement systémique (7 patients, dont 5 ayant reçu une ligne de traitement systémique, 1 deux lignes de traitement systémique et 1 plus de deux lignes de traitement systémique) pour leur maladie. Les patients atteints de tumeurs primitives ou métastatiques du SNC ont été exclus de l'étude. Les 14 patients inclus dans l'étude 0912 ont reçu une posologie initiale de crizotinib de 280 mg/m² (12 patients), 165 mg/m² (1 patient) ou 100 mg/m² (1 patient) deux fois par jour. Les critères d'efficacité de l'étude 0912 comprenaient l'ORR, la DTR et la DR, évalués par revue indépendante. La durée médiane du suivi était de 17,6 mois.

Les caractéristiques démographiques étaient les suivantes : 64 % de patients de sexe féminin ; âge médian de 6,5 ans ; 71 % de patients blancs. L'indice de performance à l'inclusion mesuré à l'aide du score de jeu de Lansky (patients ≤ 16 ans) ou du score de performance de Karnofsky (patients > 16 ans) était de 100 (71 % des patients), 90 (14 % des patients) ou 80 (14 % des patients). Parmi les patients inclus, 4 étaient âgés de 2 à < 6 ans, 8 de 6 à < 12 ans et 2 de 12 à < 18 ans. Aucun patient de moins de 2 ans n'a été inclus dans l'étude.

Les données d'efficacité telles qu'évaluées par revue indépendante sont fournies dans le tableau 14.

Tableau 14. Résultats d'efficacité pour la TMI ALK-positif dans l'étude 0912

Critère d'efficacité ^a	N = 14 ^b
ORR, [% (IC à 95 %)] ^c	86 (60 ; 96)
Réponse complète, n (%)	5 (36)
Réponse partielle, n (%)	7 (50)
DTR ^d	
Médiane (limites) en mois	1,0 (0,8 ; 4,6)
DR ^{d,e}	
Médiane (limites) en mois	14,8 (2,8 ; 48,9)

Abréviations : DR : durée de réponse ; DTR : délai de réponse tumorale ; IC : intervalle de confiance ; N/n : nombre de patients ; ORR : taux de réponse objective.

- Selon l'évaluation du Comité de Revue Indépendant.
- Date d'analyse : 19 janv. 2018.
- IC à 95 % basé sur la méthode du score de Wilson.
- Estimé à l'aide de statistiques descriptives.
- Parmi les 12 patients présentant une réponse tumorale objective, aucun n'a montré de progression de la maladie durant le suivi ; leur DR a été censurée au moment de la dernière évaluation tumorale.

Patients pédiatriques atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif

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).

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 radiomarqué, 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 ($Cl_{\text{cr}} < 30$ 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 cancéreux

À un schéma posologique de 280 mg/m² deux fois par jour (environ 2 fois la posologie recommandée chez l'adulte), la concentration de crizotinib avant la dose (C_{min}) à l'état d'équilibre observée est similaire pour les différents quartiles de poids corporel. La C_{min} moyenne à l'état d'équilibre observée chez les patients pédiatriques recevant 280 mg/m² deux fois par jour est de 482 ng/ml, contre 263 à 316 ng/ml chez les patients cancéreux adultes ayant reçu 250 mg deux fois par jour dans différentes études cliniques.

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 de $\geq 15\%$.

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 spermatozoïdes 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 spermatozoïdes 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. DONNÉES 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

Flacons en PEHD avec un bouchon en polypropylène contenant 60 gélules.
Plaquettes (PVC/Aluminium) contenant 10 gélules.

Chaque boîte contient 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

XALKORI 200 mg gélules
EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

XALKORI 250 mg gélules
EU/1/12/793/003
EU/1/12/793/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 octobre 2012
Date de dernier renouvellement : 16 juillet 2021.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit valider avec l'autorité nationale compétente le contenu et le format d'un matériel éducationnel. Le texte final utilisé dans le matériel éducationnel doit être en ligne avec l'information produit approuvée.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer qu'au lancement et par la suite, tous les professionnels de santé qui sont susceptibles d'utiliser ou de prescrire XALKORI reçoivent un matériel éducationnel.

Le matériel éducationnel doit contenir les éléments suivants :

1. Résumé des caractéristiques du produit et notice
2. Brochure patient (texte tel qu'approuvé par le CHMP)

3. Carte patient (texte tel qu'approuvé par le CHMP).

La brochure d'information du patient doit contenir les éléments clés suivants :

- Brève introduction au crizotinib et au rôle des outils de réduction du risque.
- Modalités de prise du crizotinib, notamment la marche à suivre en cas d'oubli d'une dose.
- Description des effets indésirables graves associés au crizotinib, notamment modalités de leur prise en charge et de notification immédiate au médecin des effets indésirables suivants :
 - o problèmes respiratoires associés à une PID ;
 - o étourdissement, évanouissement, douleur à la poitrine ou battements cardiaques irréguliers associés à une bradycardie, une prolongation de l'intervalle QT et une insuffisance cardiaque ;
 - o anomalies des tests sanguins hépatiques associées à une hépatotoxicité ;
 - o altérations de la vision, notamment conseils pour l'évaluation des symptômes visuels dans la population pédiatrique ;
 - o troubles gastriques associés à une perforation gastro-intestinale.
- Importance d'avertir le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien si le patient utilise d'autres médicaments.
- Avertissement que le crizotinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et qu'une contraception sûre (ne se limitant pas aux contraceptifs oraux) est nécessaire pendant le traitement.

La Carte patient doit contenir les éléments clés de la Brochure d'information du patient. La carte patient détachable est fournie afin d'être montrée aux professionnels de santé ne faisant pas partie de l'équipe soignante du patient.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 200 mg gélule
crizotinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg de crizotinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/793/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XALKORI 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI POUR PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 200 mg gélules
crizotinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg de crizotinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/793/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XALKORI 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

XALKORI 200 mg gélules
crizotinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 250 mg gélule
crizotinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 250 mg de crizotinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/793/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XALKORI 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI POUR PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 250 mg gélules
crizotinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 250 mg de crizotinib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/793/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XALKORI 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 250 mg gélules
crizotinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

XALKORI 200 mg gélules
XALKORI 250 mg gélules
crizotinib

Les termes « vous », « votre » et « vos » font référence tant au patient adulte qu'à la personne chargée des soins du patient pédiatrique.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que 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

XALKORI est un médicament anticancéreux contenant la substance active crizotinib utilisé pour traiter les adultes atteints d'un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules, présentant un réarrangement spécifique ou un défaut du gène appelé anaplastic lymphoma kinase (ALK) ou du gène appelé ROS1.

XALKORI peut vous être prescrit en traitement initial si vous souffrez d'un cancer du poumon à un stade avancé.

XALKORI peut vous être prescrit si votre maladie est à un stade avancé et que le (ou les) traitements précédents n'ont pas arrêté la progression de votre maladie.

XALKORI peut ralentir ou arrêter la croissance du cancer du poumon. Il peut contribuer à réduire la taille des tumeurs.

XALKORI est utilisé pour traiter les enfants et adolescents (âgés de ≥ 6 à < 18 ans) atteints d'un type de tumeur appelé lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) ou un type de tumeur appelé tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI), présentant un réarrangement spécifique ou un défaut du gène appelé anaplastic lymphoma kinase (ALK).

XALKORI peut être prescrit aux enfants et adolescents pour traiter un LAGC si le (ou les) traitements précédents n'ont pas arrêté la progression de la maladie.

XALKORI peut être prescrit aux enfants et adolescents pour traiter une TMI si la chirurgie n'est pas possible pour arrêter la progression de la maladie.

Seul un médecin expérimenté dans le traitement du cancer peut vous donner ce médicament et vous superviser. 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 à connaître 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 « Ce que contient XALKORI »).

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 ».

Avertissez votre médecin si l'un de ces cas de figure vous concerne.

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.

La plupart des données disponibles provient de patients adultes présentant un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif ou ROS1-positif ayant un type d'histologie spécifique (adénocarcinome). Les informations sont limitées pour les autres histologies.

Enfants et adolescents

L'indication de cancer du poumon non à petites cellules ne concerne pas les enfants et les adolescents. Ne donnez pas ce médicament à des enfants de moins de 6 ans atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive. La capacité des enfants et adolescents à avaler les gélules intactes doit être évaluée avant de prescrire XALKORI. XALKORI doit être donné aux enfants et adolescents sous la supervision 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 télithromycine, 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.

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.

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.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, s'il est possible que vous tombiez enceinte ou si vous allaitez, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

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'allaitez 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 chez les adultes atteints d'un CPNPC est d'une gélule à 250 mg prise par voie orale deux fois par jour (quantité totale 500 mg).
- La dose recommandée chez les enfants et adolescents atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive est de 280 mg/m² par voie orale deux fois par jour. La dose recommandée sera calculée par le médecin de l'enfant, en fonction de sa surface corporelle (SC). Chez les

enfants et adolescents, la dose quotidienne maximale est de 1 000 mg. XALKORI doit être donné sous la supervision d'un adulte.

- Prenez la dose recommandée le matin et 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 à prendre par voie orale. Votre médecin pourra décider d'arrêter définitivement le traitement par XALKORI 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 (deux gélules en même temps) pour compenser la gélule que vous avez oubliée 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 indésirables éventuels ?

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.

Les effets indésirables identifiés chez les patients adultes atteints d'un CPNPC doivent être envisagés chez les enfants et adolescents atteints d'un LAGC ou d'une TMI, bien que tous n'aient pas été observés chez ces derniers.

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 en cas de nouveaux problèmes de la 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.
- Pour les enfants et adolescents prenant XALKORI pour traiter un LAGC ALK-positif ou une TMI ALK-positive : votre médecin doit vous adresser à un ophtalmologue avant l'instauration du traitement par XALKORI et dans le mois qui suit cette instauration, afin de détecter d'éventuels problèmes de la 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 la vision.
- **Problèmes gastriques et intestinaux (gastro-intestinaux) sévères chez les enfants et adolescents atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive**
XALKORI peut causer une diarrhée, des nausées ou des vomissements sévères. Avertissez immédiatement votre médecin si des difficultés à avaler, des vomissements ou une diarrhée apparaissent durant le traitement par XALKORI. Votre médecin pourrait vous donner les médicaments nécessaires pour prévenir ou traiter une diarrhée, des nausées et des vomissements. Votre médecin pourrait vous recommander de boire davantage et prescrire des suppléments d'électrolytes ou d'autres types de soutien nutritionnel en cas de survenue de symptômes sévères.

Les autres effets indésirables avec XALKORI chez les adultes atteints d'un CPNPC peuvent inclure:

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

- Effets visuels (éclairs de lumière, vision floue, sensibilité à la lumière, corps flottants 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 indésirables avec XALKORI chez les enfants et adolescents atteints d'un LAGC ALK-positif ou d'une TMI ALK-positive peuvent inclure :

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

- Anomalies des tests sanguins hépatiques.
- Effets visuels (éclairs de lumière, vision floue, sensibilité à la lumière, corps flottants ou vision double ; ces effets apparaissent souvent peu après le début du traitement par XALKORI).
- Douleur abdominale.
- Augmentation de la créatininémie (taux de créatinine dans le sang, pouvant indiquer que les reins ne fonctionnent pas correctement).
- Anémie (réduction du nombre de globules rouges sanguins).
- Faible nombre de plaquettes aux tests sanguins (pouvant augmenter le risque de saignements et d'hématomes).

- Fatigue.
- Diminution de l'appétit.
- Constipation.
- Œdème (excès de liquide dans les tissus corporels provoquant un gonflement des mains et des pieds).
- 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).
- Neuropathie (sensation d'engourdissement ou de picotement dans les articulations ou les extrémités).
- Étourdissements.
- Indigestion.
- Altération du goût.
- Hypophosphatémie (faible taux de phosphate dans le sang pouvant causer confusion ou faiblesse musculaire).

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

- Éruption cutanée.
- Inflammation de l'œsophage.

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](#) décrit en [Annexe V](#).

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 le flacon ou 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 de XALKORI est le crizotinib.
XALKORI 200 mg : chaque gélule contient 200 mg de crizotinib
XALKORI 250 mg : chaque gélule contient 250 mg de crizotinib
- 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, propylène glycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente 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 et en flacons en plastique de 60 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique /Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.