ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de crizotinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

XALKORI est indiqué 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Test ALK

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

Le diagnostic de CPNPC ALK-positif doit être confirmé avant l'instauration du traitement par XALKORI. 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

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

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès qu'il 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.

Ajustement de la posologie

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle. Au cours de l'étude 1 de phase 3 randomisée, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une interruption du traitement ont été neutropénie, augmentation des transaminases, nausée et vomissements. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une diminution de la posologie ont été augmentation des transaminases, allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme et neutropénie. Lorsqu'une diminution de dose est nécessaire, la dose de XALKORI doit être réduite à 200 mg par voie orale, deux fois par jour. Si une nouvelle diminution de dose est nécessaire, alors la dose doit être réduite à 250 mg en prise unique par jour par voie orale, en fonction de la tolérance individuelle. Les recommandations d'ajustement de la posologie en cas de toxicité hématologique et non-hématologique sont décrites dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 1. 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 de 200 mg deux fois par jour[d]

[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.

Tableau 2. 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]
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[c]
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 de 200 mg deux fois par jour[b]
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 4	Arrêter définitivement
Bradycardie de Grade 2 ou 3[c,d] Symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm. Evaluer les médicaments concomitants pouvant entraîner une bradycardie, ainsi que les médicaments antihypertenseurs. Si un de ces médicaments concomitant 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.

Grade CTCAE[a]	Traitement par XALKORI
	Si aucun de ces médicaments concomitant n'est identifié, ou si ces médicaments ne sont pas arrêtés ou que leur posologie n'est pas modifiée, reprendre à une posologie inférieure jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm.
Bradycardie de Grade 4[c,d,e] Conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention d'urgence	Arrêter définitivement si aucun de ces médicaments concomitant n'est identifié. Si un de ces médicaments concomitant est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie de 250 mg une fois par jour jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm, et surveiller fréquemment.

[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.] Voir rubriques 4.4 et 4.8.
[d.] Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm).
[e.] Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.

Insuffisance hépatique

XALKORI n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les études cliniques menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'ASAT ou d'ALAT > 2,5 × la limite supérieure de la normale (LSN), ou si ces anomalies étaient dues au cancer sous-jacent, > 5,0 × LSN ou avec des valeurs de bilirubine totale > 1,5 × LSN. Le traitement par XALKORI doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. XALKORI ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (60 ≤ clairance de la créatinine [Clcr] < 90 ml/min) ou modérée (30 ≤ Clcr < 60 ml/min), puisque l'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucune modification cliniquement significative de l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre chez ces patients. Les concentrations plasmatiques du crizotinib peuvent être augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min). La posologie 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).

Patients âgés

Sur les 172 patients traités par crizotinib dans le cadre de l'étude 1 de phase 3 randomisée, 27 (16%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 149 patients de l'étude A, 20 (13%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 934 patients de l'étude B, 152 (16%) étaient âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2). Aucune différence globale en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée par rapport aux patients plus jeunes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de XALKORI chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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).

4.3 Contre-indications

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

Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Recherche du statut ALK

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

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés. Ces cas sont survenus au cours du traitement par XALKORI chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations concomitantes des taux d'ALAT > 3 × LSN et de bilirubine totale > 2 × LSN sans augmentation de la phosphatase alcaline ont été observées chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observées chez 17% des patients traités par crizotinib contre 4% des patients traités par chimiothérapie dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observées chez 7% des patients dans l'étude A et chez 8% des patients dans l'étude B. Ces augmentations de grade 3 et 4 étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Deux patients de l'étude 1 de phase 3 randomisée (1%), 1 patient de l'étude A (< 1%) et 5 patients de l'étude B (< 1%) ont nécessité un arrêt définitif du traitement. Les augmentations des transaminases sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement. XALKORI ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (notamment les patients présentant une bilirubine totale > 3 × LSN, quels que soient leurs taux d'ALAT/ASAT) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 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 et/ou fatales peuvent survenir chez les patients traités par XALKORI. Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée et les études A et B (n = 1 255), 33 patients (2,6%) traités par crizotinib ont présenté une PID, tous grades confondus, parmi lesquels 13 patients (1%) ont présenté une PID de grade 3 ou 4, et 6 patients (0,5%) sont décédés. Ces cas sont généralement survenus dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de PID. Le traitement par XALKORI 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 XALKORI 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 XALKORI 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. XALKORI 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 XALKORI, 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, de toute cause, apparue sous traitement ont été rapportés au cours des études cliniques chez 5% à 10% des patients traités par crizotinib. Une bradycardie symptomatique (par ex, syncope, étourdissements, hypotension) peut survenir chez les patients recevant XALKORI. 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).

Neutropénie et leucopénie

Lors des essais cliniques menés avec le crizotinib (étude 1 de phase 3 randomisée et études A et B), des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment rapportés (6%-13%). Des cas de leucopénie de grade 3 ou 4 ont été fréquemment rapportés (2%) (voir rubrique 4.8). Moins de 1% des patients ont développé une neutropénie fébrile au cours des essais cliniques avec le crizotinib. 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 de XALKORI (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.

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

Des troubles de la vision sont survenus chez des patients de l'étude 1 de phase 3 randomisée et des études A et B. Un examen ophtalmologique (par ex, acuité visuelle, examen du fond de l'œil et examen à la lampe à fente) doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (voir rubrique 4.8).

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de crizotinib avec des inhibiteurs/ inducteurs puissants du CYP3A4 et 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).

Histologie autre qu'adénocarcinome

Les données disponibles sont limitées chez les patients présentant un CPNPC ALK-positif et dont l'histologie n'est pas un adénocarcinome (voir rubrique 5.1).

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 (AUC, *Area Under the Curve*)$_{inf}$ et de la C_{max} respectivement environ 3,2 fois et 1,4 fois celles observées lorsque le crizotinib était administré seul.

Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (certains inhibiteurs de protéase comme l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, et certains antifongiques azolés comme l'itraconazole, le kétoconazole, et le voriconazole, certains macrolides comme la clarithromycine, la télithromycine et la troléandomycine) doit être évitée. 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). De plus, l'effet des inhibiteurs du CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établi.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib

L'administration concomitante d'une dose unique de 250 mg de crizotinib en présence de rifampicine (600 mg une fois par jour), un inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné des diminutions respectives de 82 % et 69 % de l'AUC_{inf} et de la C_{max} du crizotinib comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul. L'administration concomitante de crizotinib et d'inducteurs puissants du CYP3A peut diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que mais non limité à, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine, et le millepertuis, doit être évitée (voir rubrique 4.4). De plus, l'effet des inducteurs du CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établi.

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 ésoméprazole 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 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 limité 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'UGT1A1 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, anticholinestérases, pilocarpine) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent éviter de tomber enceinte au cours de leur traitement par XALKORI.

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 affectée par un traitement par XALKORI (voir rubrique 5.3). Les hommes et les femmes devraient prendre des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement.

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

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

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à XALKORI chez 172 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé ayant participé à l'étude 1 de phase 3 randomisée, et chez 1 083 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé ayant participé à 2 essais cliniques à bras unique (Études A et B). Ces patients ont reçu une dose orale initiale de 250 mg deux fois par jour en continu.

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients présentant un CPNPC ALK-positif avancé sont : hépatotoxicité, PID, neutropénie et allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 25%) chez les patients présentant un CPNPC ALK-positif sont : troubles de la vision, nausées, diarrhée, vomissements, constipation, œdème, augmentation des transaminases et fatigue.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 3 présente les effets indésirables observés chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé ayant reçu du crizotinib dans le cadre de l'étude 1 de phase 3 randomisée sur une durée de traitement médiane de 31 semaines.

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une interruption du traitement étaient : neutropénie (8%), augmentation des transaminases (8%), nausées (5%) et vomissements (3%). Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une diminution de la posologie étaient : augmentation des transaminases (8%), allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (3%) et neutropénie (2%). Des événements indésirables liés au traitement selon l'investigateur, ayant entraîné un arrêt définitif sont survenus chez 11 patients (6%) traités par crizotinib. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt définitif du traitement étaient : pneumopathie interstitielle (2%) et augmentation des transaminases (1%).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 3 par classe de système d'organes et par catégories de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent (supérieur ou égal à 1/10), fréquent (supérieur ou égal à 1/100 jusqu'à moins de <1/10), peu fréquent (supérieur ou égal à 1/1 000 jusqu'à moins de <1/100) et rare (supérieur ou égal à 1/10 000 jusqu'à moins de <1/1 000). Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables rapportés au cours de l'étude 1 de phase 3 randomisée menée sur le crizotinib

Classe de système d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie[a] (27%) Anémie[b] (17%)	Leucopénie (9%)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit (27%)	Hypophosphatémie (3%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie[c] (19%) Dysgueusie (26%)		
Affections oculaires	Trouble de la vision[e] (60%)		

Classe de système d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
Affections cardiaques	Étourdissement[d] (22%)	Allongement de l'intervalle QT (ECG) (5%) Bradycardie[f] (5%) Syncope (3%)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie interstitielle[g] (4%)	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (60%) Vomissements (47%) Nausées (55%) Constipation (42%)	Dyspepsie (8%)	Perforation gastro-intestinale (1%)
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases[h] (38%)	Augmentation de la phosphatase alcaline sérique (8%)	Insuffisance hépatique (1%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée (9%)	
Affection du rein et des voies urinaires		Kyste rénal[i] (4%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème[j] (31%) Fatigue (27%)		

Incluant les cas rapportés avec les termes suivants :

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

[b.] Anémie (anémie, hémoglobine diminuée)

[c.] Neuropathie (dysesthésie, troubles de la démarche, hypo-esthésie, faiblesse musculaire, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie périphérique sensitive, polyneuropathie, sensation de brûlure cutanée)

[d.] Étourdissement (trouble de l'équilibre, étourdissement, sensation vertigineuse posturale)

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

[f.] Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale)

[g.] Pneumopathie interstitielle (syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie)

[h.] Augmentation des transaminases (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, fonction hépatique anormale, augmentation des transaminases)

[i.] Kyste rénal (kyste rénal)

[j.] Œdème (œdème de la face, œdème généralisé, gonflement local, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème péri-orbitaire)

La population de l'analyse de sécurité de l'étude B comptait 934 patients ayant reçu du crizotinib. La durée médiane du traitement était de 23 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25%) incluaient : troubles de la vision, nausées, vomissements, diarrhée, œdème, constipation et fatigue. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (> 3%) dans l'étude B étaient : neutropénie, augmentation des transaminases et constipation.

La population de l'analyse de sécurité de l'étude A comptait 149 patients ayant reçu du crizotinib. La durée médiane du traitement était de 43 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25%) dans l'étude A incluaient : nausées, troubles de la vision, diarrhée, vomissements, œdème, constipation, étourdissement, fatigue et diminution de l'appétit.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés. Ces cas sont survenus au cours du traitement par XALKORI chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations concomitantes des taux d'ALAT > 3 × LSN et de bilirubine totale > 2 × LSN sans augmentation de la phosphatase alcaline ont été observées chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques.

Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observées chez 17% des patients traités par crizotinib versus 4% des patients traités par chimiothérapie dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observées chez 7% des patients dans l'étude A et chez 8% des patients dans l'étude B.

Les augmentations des transaminases (ALAT, ASAT) sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement. Dans les études A et B et dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, le délai moyen de survenue des augmentations des transaminases de grade 1 ou 2 allait de 22 à 26 jours. Le délai moyen de survenue des augmentations des transaminases de grade 3 ou 4 allait de 30 à 43 jours.

Ces augmentations de grade 3 et 4 étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Les augmentations des transaminases ont conduit à des réductions de posologie chez 8% des patients de l'étude 1 de phase 3 randomisée et chez 3% des patients des études A et B. Deux patients (1%) de l'étude 1 de phase 3 randomisée, 1 patient de l'étude A (< 1%) et 5 patients de l'étude B (< 1%) ont nécessité un arrêt définitif du traitement.

XALKORI ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4). 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.

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.

Effets gastro-intestinaux

Les événements gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés étaient des nausées, des diarrhées, des vomissements et de la constipation. Le délai moyen de survenue des nausées et des vomissements était de 2 à 3 jours. Ces événements étaient en majorité d'intensité légère à modérée, et leur fréquence diminuait après 3 à 4 semaines. Le traitement symptomatique doit inclure l'administration de médicaments antiémétiques. Les diarrhées et constipations étaient généralement d'intensité légère à modérée. 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 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 de XALKORI (voir rubrique 4.4).

Allongement de l'intervalle QT

Un intervalle QTcF (QT corrigé par la méthode de Fridericia) ≥ 500 msec a été observé chez 5 patients (3,4%) de l'étude 1 de phase 3 randomisée et 10 patients (1,1%) de l'étude B, et une augmentation maximum de l'intervalle QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale a été observée chez 9 patients (6,3%) de l'étude 1 de phase 3 randomisée et 38 patients (4,3%) de l'étude B. Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, des allongements de l'intervalle QT de grade 3 ou 4 de toute cause ont été observés sur l'électrocardiogramme chez 6 patients (3,5%) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2).

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

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).

Bradycardie

Des bradycardies, de toute cause, apparues sous traitement, ont été rapportées chez 8 patients (5%) de l'étude 1 de phase 3 randomisée et chez 13 patients (9%) et 108 patients (10%) des études A et B respectivement.

Dix-neuf des 170 patients (11%) de l'étude 1, 26 des 144 patients (18%) de l'étude A et 90 des 890 patients (10%) de l'étude B présentaient une fréquence cardiaque < 50 bpm. 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).

Pneumopathie interstitielle

Des pneumopathies interstitielles (PID) sévères, menaçant le pronostic vital et/ou fatales peuvent survenir chez les patients traités par XALKORI. Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée et les études A et B (n = 1 255), 33 patients (2,6%) recevant le crizotinib ont présenté une PID, tous grades confondus, parmi lesquels 13 patients (1%) ont présenté une PID de grade 3 ou 4, et 6 patients (0,5%) sont décédés. Ces cas sont généralement survenus dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement. Les patients présentant des symptômes pulmonaires évocateurs de PID doivent faire l'objet d'une surveillance. D'autres causes potentielles de PID doivent être éliminées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effets visuels

Des troubles de la vision, de toute cause, apparus sous traitement consistant le plus fréquemment en une détérioration de la vision, une photopsie, une vision floue et des corps flottants du vitré ont été observés chez 103 patients (60%) dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, et chez 99 patients (66%) et 513 patients (55%) dans l'étude A et l'étude B respectivement. Ces événements étaient d'intensité légère (96%), modérée (3%) et sévère (<1%) avec des délais moyens de survenue de 5 jours, 15 jours et 7 jours respectivement dans l'étude 1, l'étude A et l'étude B. Aucun patient de l'étude 1 de phase 3 randomisée n'a nécessité d'interruption temporaire du traitement, mais le traitement a été temporairement interrompu pour 1 patient de l'étude A et 4 patients de l'étude B. Un patient de l'étude 1 de phase 3 randomisée et 1 patient de l'étude B ont nécessité une réduction de posologie en raison d'un trouble de la vision. Aucun des patients des études 1, A ou B n'a nécessité d'arrêt définitif du traitement par crizotinib pour cause de trouble de la vision.

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 traités par XALKORI que chez les patients traités par chimiothérapie dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Les troubles de la vision sont généralement apparus dans la première semaine du traitement. La majorité des patients du bras XALKORI de l'étude 1 de phase 3 randomisée (> 50%) ont indiqué dans les questionnaires 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 ALK-positif qui ont reçu 250 mg de crizotinib 2 fois par jour. Trente-huit patients sur 54 (70,4 %) ont présenté un évènement 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.

Un examen ophtalmologique doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (voir rubrique 4.4).

Effets sur le système nerveux

Des neuropathies, de toute cause, apparues sous traitement, telles que décrites dans le tableau 3, sont survenues chez 33 patients (19%) dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, et chez 36 patients (24%) et 178 patients (19%) dans les études A et B respectivement. Des dysgueusies, essentiellement de grade 1, ont également été très fréquemment rapportées dans ces études.

Kystes rénaux

Des kystes rénaux complexes, de toute cause, apparus sous traitement, ont été observés chez 7 patients (4%) dans l'étude 1 de phase 3 randomisée et chez 1 patient (< 1%) et 12 patients (1%) dans les études A et B respectivement. Un envahissement local au-delà du rein a été observé chez certains patients. Une surveillance périodique avec examen radiologique et analyse d'urine doit être envisagée en cas d'apparition de kystes rénaux.

Neutropénie et leucopénie

Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été observées chez 13%, 6% et 11% des patients traités par crizotinib dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, l'étude A et l'étude B respectivement. Le délai moyen de survenue des neutropénies, tous grades confondus, était de 43, 197 et 47 jours respectivement. Le délai moyen de survenue des neutropénies de grade 3 ou 4 était de 165, 197 et 64 jours respectivement. Les neutropénies ont conduit à une réduction de posologie chez 2%, 1% et 3% des patients recevant le crizotinib dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, l'étude A et l'étude B respectivement, et à un arrêt définitif du traitement chez < 1% des patients dans l'étude B. Aucun arrêt définitif du traitement consécutif à une neutropénie n'a été rapporté dans l'étude A et dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Moins de 1% des patients ont développé une neutropénie fébrile lors des essais cliniques menés avec le crizotinib.

Des leucopénies de grade 3 ou 4 ont été observées chez 2% des patients de l'étude 1 de phase 3 randomisée et de l'étude B et chez < 1% des patients de l'étude A. Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, l'étude A et l'étude B, le délai moyen de survenue des leucopénies, tous grades confondus, était de 64, 75 et 43 jours respectivement. Le délai moyen de survenue des leucopénies de grade 3 ou 4 était de 373, 299 et 75 jours respectivement.

Les leucopénies ont conduit à une réduction de dose chez < 1% des patients dans l'étude 1 de phase 3 randomisée et l'étude B. Aucune réduction de dose consécutive à une leucopénie n'a été rapportée dans l'étude A. Aucun patient de l'étude 1 de phase 3 randomisée, de l'étude A ou l'étude B n'a nécessité d'arrêt définitif du traitement en raison d'une leucopénie.

Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, des diminutions du taux de leucocytes et de neutrophiles de grade 3 ou 4 ont été observées à une fréquence de 5% et de 13% respectivement. Dans l'étude A, des diminutions du taux de leucocytes et de neutrophiles de grade 3 ou 4 ont été observées à une fréquence < 3% et de 8% respectivement. Dans l'étude B, des diminutions du taux de leucocytes et de neutrophiles de grade 3 ou 4 ont été observées à une fréquence < 3% et de 8% respectivement.

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.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

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, inhibiteur de protéines kinases ; code ATC : L01XE16.

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) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK. Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK 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 EML4-ALK et NPM-ALK), ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met. Le crizotinib a montré une efficacité antitumorale, notamment une activité antitumorale cytoréductrice marquée, chez des souris porteuses de xénogreffes tumorales exprimant des variants de fusion ALK. L'efficacité antitumorale

du crizotinib a été dépendante de la dose et a montré une corrélation avec l'inhibition pharmacodynamique de la phosphorylation des protéines de fusion ALK (EML4-ALK et NPM-ALK) dans des tumeurs *in vivo*.

Études cliniques

Étude 1 de phase 3 randomisée

L'utilisation de crizotinib en monothérapie pour le traitement du CPNPC ALK-positif avancé avec ou sans métastases cérébrales a été évaluée dans une étude de phase 3, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert (étude 1). L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité sur l'allongement de la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS) de crizotinib à la dose de 250 mg par voie orale deux fois par jour, par rapport à la chimiothérapie de référence en seconde intention (pémétrexed 500 mg/m² ou docétaxel 75 mg/m²) administrée par voie intraveineuse (IV) tous les 21 jours chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé n'ayant reçu qu'une seule chimiothérapie antérieure à base de platine en traitement de leur CPNPC avancé. Les patients devaient présenter un CPNPC ALK-positif, identifié avant la randomisation par la technique FISH avec des sondes Vysis ALK Break-Apart par le laboratoire centralisé. Le pémétrexed était le traitement privilégié pour les patients randomisés dans le bras chimiothérapie, sauf pour les patients ayant reçu du pémétrexed dans le cadre de leur chimiothérapie antérieure ou présentant un cancer d'histologie épidermoïde. Le critère principal d'efficacité était la PFS, les événements de progression de la maladie étant déterminés par un comité indépendant de lecture des clichés radiologiques (Independent Radiology Review, IRR). Les critères secondaires étaient le taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) déterminé par l'IRR, la durée de réponse (Duration of Response, DR), la survie globale (Overall Survival, OS), les probabilités de survie à 6 mois et 1 an et les résultats de Patient-Reported Outcomes (PRO), ou résultats rapportés par les patients. Les patients pouvaient poursuivre le traitement qui leur avait été attribué après la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST et telle qu'évaluée par l'IRR, à la discrétion de l'investigateur, s'ils semblaient tirer des bénéfices cliniques du traitement. Les patients randomisés dans le bras chimiothérapie pouvaient passer dans le bras crizotinib au moment de la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST et confirmée par l'IRR. La population FAS (Full Analysis Set) de l'étude 1 comptait 347 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé. Cent soixante-treize (173) patients ont été randomisés dans le bras crizotinib (172 patients ont reçu du crizotinib) et 174 patients dans le bras chimiothérapie (99 patients [58%] ont reçu le pémétrexed et 72 [42%] le docétaxel). La randomisation était stratifiée selon l'indice de performance ECOG (0-1, 2), les métastases cérébrales (présence, absence) et le traitement antérieur par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (oui, non). La durée médiane du traitement de l'étude était de 31 semaines dans le bras crizotinib, contre 12 semaines dans le bras chimiothérapie.

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 principales données démographiques et caractéristiques initiales des patients de cette étude étaient comparables dans les bras crizotinib et chimiothérapie. Les caractéristiques démographiques 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% des patients étaient des fumeurs actifs, 33% étaient d'anciens fumeurs et 63% n'avaient jamais fumé. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques, 93% des patients présentaient des métastases et 93% des tumeurs étaient des adénocarcinomes.

D'après les évaluations de l'IRR, le crizotinib a prolongé la PFS de façon significative, en comparaison avec la chimiothérapie (voir tableau 4 et figure 1). 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. Le

crizotinib a également amélioré de façon significative le taux de réponse objective, telle qu'évaluée par le comité indépendant, par rapport à la chimiothérapie.

La durée de réponse médiane était de 32,1 semaines (IC à 95% : 26,4, 42,3) dans le bras crizotinib et de 24,4 semaines (IC à 95% : 15,0, 36,0) dans le bras chimiothérapie.

Les données de survie globale (OS) n'étaient pas matures au moment de l'analyse de la PFS. L'analyse préliminaire de l'OS non ajustée pour les effets confondants potentiels du passage dans le bras crizotinib n'a montré aucune différence statistiquement significative entre le crizotinib et la chimiothérapie. Sur les 174 patients du bras chimiothérapie, 112 (64,4%) ont ensuite reçu du crizotinib.

Les données d'efficacité de l'étude 1 de phase 3 randomisée sont résumées dans le tableau 4, et la courbe de Kaplan-Meier de la PFS est présentée à la figure 1. La courbe de Kaplan-Meier de l'OS est présentée à la figure 2.

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude 1 de phase 3 randomisée sur le CPNPC avancé ALK-positif (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 (%)	49 (28%)	47 (27%)
OS médiane en mois (IC à 95%)	20,3 (18,1, NA)	22,8 (18,6, NA)
RR (IC à 95%)[b]	1,02 (0,68, 1,54)	
Valeur de p[c]	0,54	
Probabilité de survie à 6 mois[e], % (IC à 95%)	86,8 (80,4, 91,2)	83,8 (77,0, 88,7)
Probabilité de survie à 1 an[e], % (IC à 95%)	69,5 (60,6, 76,8)	71,8 (63,3, 78,7)
Réponses tumorales (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)

RR : Risque Relatif, IC : intervalle de confiance, NA : non atteint.

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

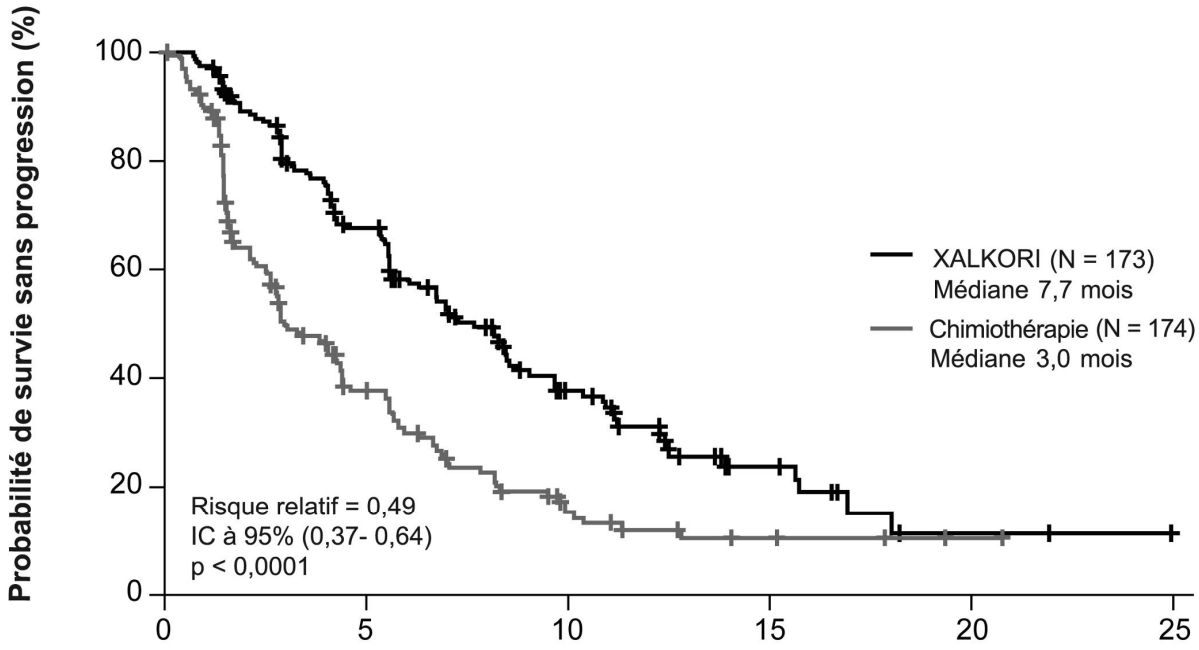
[d.] Analyse intermédiaire de l'OS réalisée après observation de 40% du nombre total d'événements requis pour l'analyse finale.

[e.] Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

[f.] L'ORR était de 29% (IC à 95% : 21%, 39%) avec le pémétrexed (p < 0,0001 en comparaison avec XALKORI) et de 7% (IC à 95% : 2%, 16%) avec le docétaxel (p < 0 ,0001 en comparaison avec XALKORI).

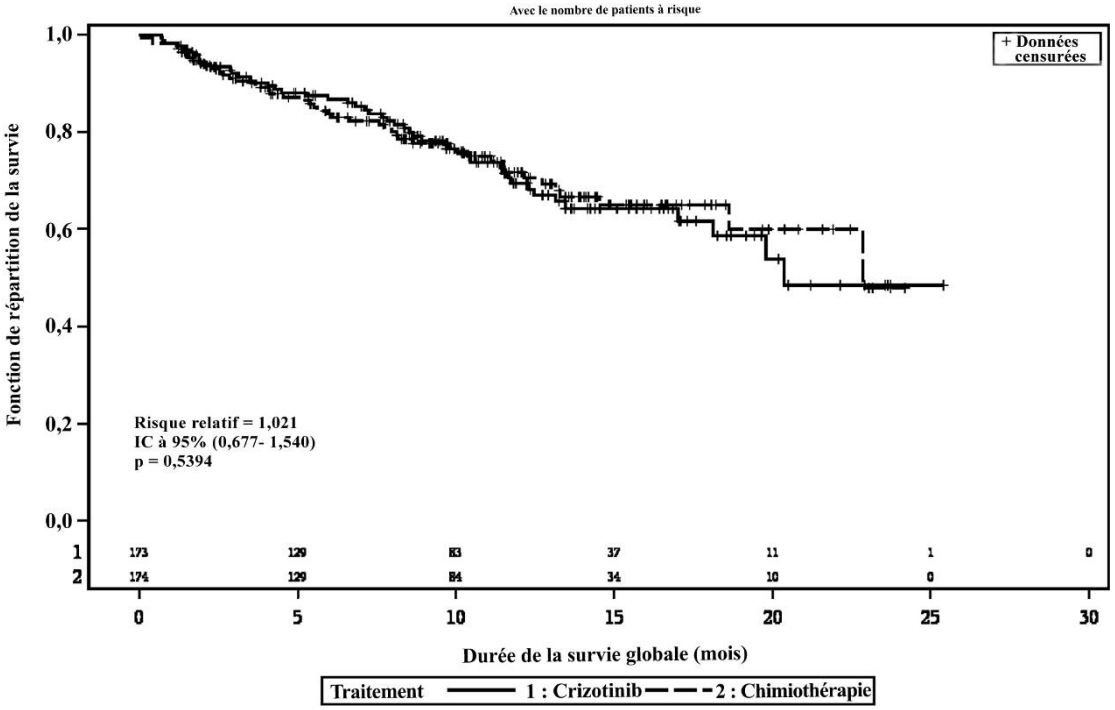
[g.] D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (d'après l'IRR) par bras de traitement dans l'étude 1 de phase 3 randomisée (population FAS)



Nombre de patients à risque						
XALKORI	173	93	38	11	2	0
Chimiothérapie	174	49	15	4	1	0

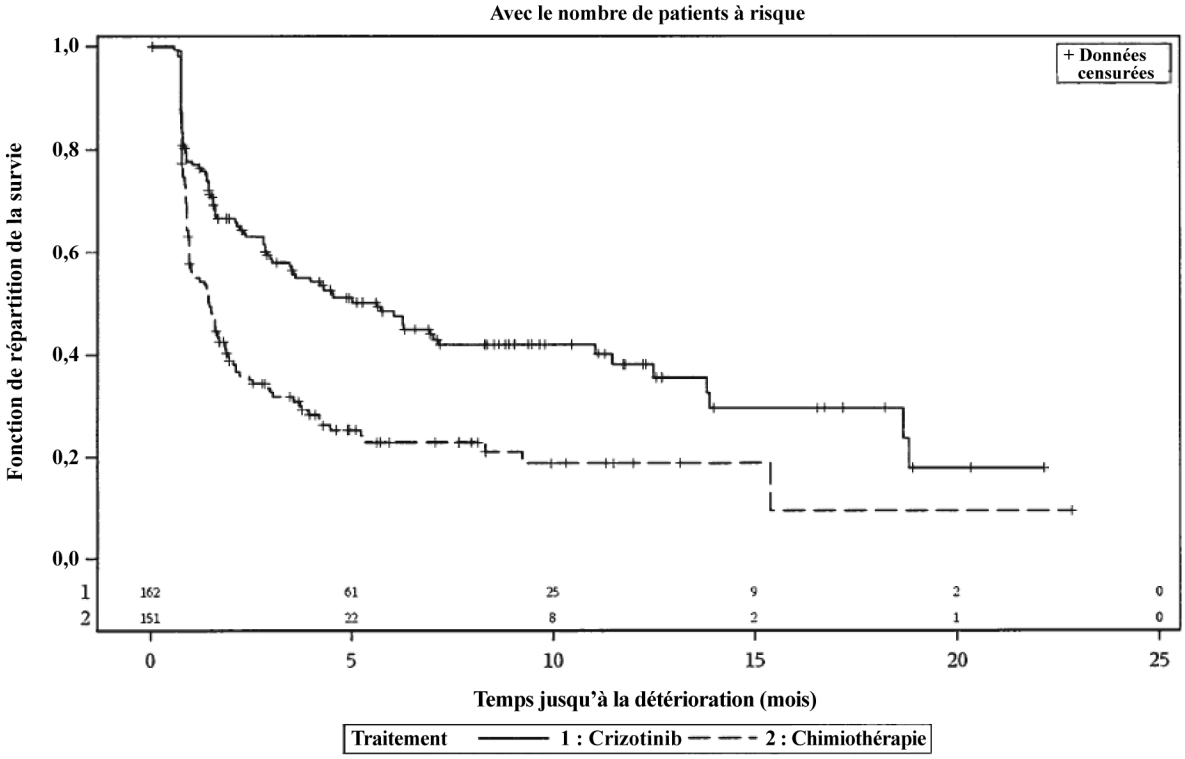
Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale par bras de traitement dans l'étude 1 de phase 3 randomisée (population FAS)



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 une autre visite.

Le crizotinib a eu un effet bénéfique sur les symptômes en prolongeant de façon significative le temps jusqu'à détérioration (délai moyen de 5,6 mois contre 1,4 mois) des symptômes de douleur thoracique, de dyspnée ou de toux rapportés par les patients, par rapport à la chimiothérapie (risque relatif: 0,54 ; IC à 95% : 0,40, 0,71 ; p du log-rank ajusté selon la méthode de Hochberg < 0,0001).

Figure 3. Diagramme de Kaplan-Meier du temps jusqu'à détérioration de la douleur (thoracique), de la dyspnée ou de la toux (critère composite) par bras de traitement (population évaluable de patients ayant rapporté des résultats)



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 ; p < 0,05), la toux (cycles 2 à 20 ; p < 0,0001), la dyspnée (cycles 2 à 20 ; p < 0,0001), l'hémoptysie (cycles 2 à 20 ; p < 0,05), les douleurs au bras ou à l'épaule (cycles 2 à 20 ; p < 0,0001), les douleurs thoraciques (cycles 2 à 20 ; p < 0,0001) et les douleurs dans d'autres régions du corps (cycles 2 à 20 ; p < 0,05). La détérioration, par rapport à l'entrée dans l'étude, des neuropathies périphériques (cycles 6 à 20 ; p < 0,05), des dysphagies (cycles 5 à 11 ; p < 0,05) et des lésions buccales (cycles 2 à 20 ; 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 ; p < 0,05).

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

L'utilisation de XALKORI en monothérapie pour le traitement du CPNPC ALK-positif avancé a été évaluée dans deux études multicentriques, internationales, à un seul bras (études A et B). 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 l'ORR selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (critères RECIST). Les critères d'évaluation secondaires étaient le délai de réponse tumorale (Time to Tumor Response, TTR), la DR, la PFS et l'OS.

Les patients ont reçu 250 mg de crizotinib par voie orale deux fois par jour.

Dans l'étude A, les patients devaient présenter un CPNPC ALK-positif avancé pour être inclus. Le diagnostic de CPNPC ALK-positif a été effectué à l'aide de plusieurs techniques locales. Cent quarante-neuf patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé étaient inclus dans l'étude A au moment de l'analyse, dont 125 qui avaient reçu au moins un traitement antérieur. Les données démographiques 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. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques, 94% des cancers étaient métastatiques et 98% étaient des adénocarcinomes. La durée médiane du traitement était de 42 semaines.

Dans l'étude B, les patients devaient présenter un CPNPC ALK-positif avancé pour être inclus. Pour la majorité des patients, le diagnostic de CPNPC ALK-positif a été réalisé par la technique FISH avec des sondes Vysis ALK Break-Apart. Neuf cent trente-quatre patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé avaient reçu du crizotinib dans l'étude B au moment de l'analyse. Les données démographiques étaient les suivantes : 57% des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 52 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. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques, 92% des cancers étaient métastatiques et 94% étaient des adénocarcinomes. La durée médiane du traitement pour ces patients était de 23 semaines. 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 si le rapport bénéfices/risques le justifiait. 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.

Sept cent soixante-cinq patients (82%) de l'étude B atteints de CPNPC ALK-positif avancé et ayant reçu au moins un traitement antérieur étaient évaluables pour la réponse et avaient été diagnostiqués au moyen de la même technique FISH que celle utilisée dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Huit réponses complètes et 357 réponses partielles ont été observées, pour un taux de réponse objective (ORR) de 48%. La durée de réponse médiane était de 47,3 semaines. Quatre-vingt-trois pour cent des réponses tumorales objectives ont été atteintes dans les 12 premières semaines de traitement.

Les principaux résultats d'efficacité des études A et B sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats d'efficacité des études A et B dans le CPNPC avancé ALK-positif

Critère d'efficacité	**Étude A (N = 125)**	**Étude B (N = 765)**
Taux de réponse objective (ORR)[a] [% (IC à 95 %)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Délai de réponse tumorale (TTR) [médiane (limites)] en semaines	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Durée de réponse (DR)[b] [médiane (IC à 95 %)] en semaines	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Survie sans progression (PFS) [médiane (IC à 95 %)] en mois	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5)[c]
Survie globale (OS) médiane	Non atteint	Non atteint
Survie globale (OS), probabilité de survie à 12 mois[b] [% (IC à 95 %)]	72 (63, 80)	66,5 (62, 70,6)[c]

IC : intervalle de confiance.

[a.] La réponse n'a pas pu être évaluée chez quatre patients de l'étude A et 42 patients de l'étude B.

[b.] Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

[c.] Les données de PFS et d'OS de l'étude B portent sur 807 patients de la population de l'analyse de sécurité diagnostiqués au moyen de la technique FISH.

Histologie autre qu'adénocarcinome

L'étude 1 de phase 3 randomisée a inclus 12 patients préalablement traités pour un CPNPC ALK-positif avancé dont l'histologie n'était pas un adénocarcinome. La petite taille de ce sous-groupe ne permet pas de tirer des conclusions fiables.

Les informations disponibles proviennent uniquement de 48 patients préalablement traités pour un CPNPC dont l'histologie n'est pas un adénocarcinome évaluables pour la réponse dans les études A et B. Des réponses partielles ont été observées chez 20 de ces patients avec un ORR de 42% qui était inférieur à l'ORR rapporté au cours de l'étude A (60%) et de l'étude B (48%).

Patients âgés

Sur les 172 patients traités par crizotinib dans le cadre de l'étude 1 de phase 3 randomisée, 27 (16%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 149 patients de l'étude A, 20 (13%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 934 patients de l'étude B, 152 (16%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucun patient inclus dans le bras crizotinib de l'étude 1 de phase 3 randomisée ou inclus dans les études A et B n'était âgé de 85 ans ou plus.

Patients avec métastases cérébrales

L'étude 1 de phase 3 randomisée a inclus 52 patients traités par crizotinib et 57 patients traités par chimiothérapie qui présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques préalablement traitées ou non. Le taux de contrôle de la maladie (Disease Control Rate, DCR) à 12 semaines se définissait comme la proportion de patients présentant une réponse complète, une réponse partielle, ou une maladie stable à 12 semaines. Le DCR intracrânien à 12 semaines était de 65% et de 46% pour les patients traités par crizotinib et par chimiothérapie respectivement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec XALKORI dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le CPNPC. Le cancer du poumon fait partie de la liste des maladies bénéficiant d'une dérogation pour le développement pédiatrique, cette maladie n'apparaissant habituellement pas dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché « conditionnelle »

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.
Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues, incluant les résultats finaux de la survie globale dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

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 2.1).

Distribution

Le volume de distribution moyen géométrique (Vss) 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 humaines OATP1B1 et OATP1B3 qui participent à la capture du médicament au niveau hépatique, ni les protéines de transport OAT1 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

Insuffisance hépatique

Le crizotinib étant largement métabolisé par le foie, une insuffisance hépatique est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de crizotinib. Cependant, le crizotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Les études ayant été menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'ASAT et d'ALAT > 2,5 x LSN ou, si elle était due à la tumeur sous-jacente, > 5,0 x LSN ou avec une bilirubine totale > 1,5 x LSN (voir rubrique 4.2). L'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données issues de ces études a indiqué que les valeurs de bilirubine totale ou d'ASAT relevées à l'inclusion n'avaient pas impacté de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du crizotinib.

Insuffisance rénale

Les études A et B à bras unique ont inclus des patients présentant une insuffisance rénale légère (60 ≤ Clcr < 90 ml/min) ou modérée (30 ≤ Clcr < 60 ml/min). L'effet de la fonction rénale, mesurée par la Clcr à l'inclusion, sur les concentrations minimales de crizotinib observées à l'état d'équilibre (C_{minss}) a été évalué. Dans l'étude A, 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 B, 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 A et B a indiqué que la Clcr 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 (Clcr < 30 ml/min) ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse, l'AUC 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).

Âge

Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études A et B, l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du crizotinib.

Poids et sexe

Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études A et B, 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 A et B, l'AUC prévu à l'état d'équilibre (IC à 95%) des patients asiatiques (n = 523) était 23% à 37% supérieure à celle des patients non asiatiques (n = 691).

Les effets indésirables étaient généralement rapportés à une incidence légèrement supérieure chez les patients asiatiques par rapport aux patients non asiatiques, dont kyste rénal et neutropénie de grade 3/4.

Patients âgés

Les données sont limitées dans ce sous-groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études A et B, 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 tous les patients 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 16 des 1 196 patients (1,3 %), le QTcF était ≥ 500 msec et 51 des 1 165 patients (4,4 %) présentaient une augmentation du QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale, d'après la lecture automatisée de l'ECG (voir rubrique 4.4).

Une sous-étude portant sur les ECG, dans laquelle des mesures ECG étaient réalisées manuellement en aveugle, a été menée chez 52 patients présentant un CPNPC ALK-positif et recevant 250 mg de crizotinib deux fois par jour. On a observé une augmentation de l'intervalle QTcF ≥ 30 à < 60 msec par rapport à la valeur initiale chez 11 patients (21%) et une augmentation de l'intervalle QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale chez un patient (2%). Aucun patient ne présentait un intervalle maximum QTcF ≥ 480 msec. L'analyse de tendance centralisée a indiqué que toutes les limites supérieures de l'IC à 90% pour la variation moyenne des MC de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient < 20 msec à tous les temps de mesure du Jour 1 du Cycle 2. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique semble indiquer une relation entre la concentration plasmatique de crizotinib et le QTc. De plus, il est apparu que le ralentissement de la fréquence cardiaque était associé à l'augmentation des concentrations plasmatiques de crizotinib (voir rubrique 4.4) ; la diminution moyenne maximale étant de 17,8 battements par minute (bpm) après 8 heures au Jour 1 du Cycle 2.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Le crizotinib n'a pas été mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Le crizotinib a été aneugène dans un test *in vitro* sur micronoyau sur des cellules d'ovaire de hamster chinois et dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains. De

petites augmentations des aberrations chromosomiques structurelles ont été observées dans les lymphocytes humains à des concentrations cytotoxiques. La NOAEL pour l'aneugénicité a été environ 1,8 fois supérieure à l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC.

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

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

Le crizotinib ne s'est pas avéré tératogène chez les rates ni chez les lapines gravides. La perte post-implantation a été plus élevées 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

3 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 boite 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

EU/1/12/793/001
EU/1/12/793/002

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

Date de première autorisation : 23 octobre 2012
Date de dernier renouvellement : 22 août 2014

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/.

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg de crizotinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

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

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

XALKORI est indiqué 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Test ALK

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

Le diagnostic de CPNPC ALK-positif doit être confirmé avant l'instauration du traitement par XALKORI. 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

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

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès qu'il 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.

Ajustement de la posologie

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle. Au cours de l'étude 1 de phase 3 randomisée, les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une interruption du traitement ont été neutropénie, augmentation des transaminases, nausée et vomissements. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une diminution de la posologie ont été augmentation des transaminases, allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme et neutropénie. Lorsqu'une diminution de dose est nécessaire, la dose de XALKORI doit être réduite à 200 mg par voie orale, deux fois par jour. Si une nouvelle diminution de dose est nécessaire, alors la dose doit être réduite à 250 mg en prise unique par jour par voie orale, en fonction de la tolérance individuelle. Les recommandations d'ajustement de la posologie en cas de toxicité hématologique et non-hématologique sont décrites dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 1. 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 de 200 mg deux fois par jour[d]

[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.

Tableau 2. 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]
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)[c] de tout grade	Interrompre en cas de suspicion de PID et arrêter définitivement si une PID liée au traitement est diagnostiquée[c]
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 de 200 mg deux fois par jour[b]
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 4	Arrêter définitivement
Bradycardie de Grade 2 ou 3[c,d] Symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm. Evaluer les médicaments concomitants pouvant entraîner une bradycardie, ainsi que les médicaments antihypertenseurs. Si un de ces médicaments concomitant 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

Grade CTCAE[a]	Traitement par XALKORI
	fréquence cardiaque ≥ 60 bpm. Si aucun de ces médicaments concomitant n'est identifié, ou si ces médicaments ne sont pas arrêtés ou que leur posologie n'est pas modifiée, reprendre à une posologie inférieure jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm.
Bradycardie de Grade 4[c,d,e] Conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention d'urgence	Arrêter définitivement si aucun de ces médicaments concomitant n'est identifié. Si un de ces médicaments concomitant est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie de 250 mg une fois par jour jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 bpm, et surveiller fréquemment.

[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.] Voir rubriques 4.4 et 4.8.
[d.] Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm).
[e.] Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.

Insuffisance hépatique

XALKORI n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les études cliniques menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'ASAT ou d'ALAT > 2,5 × la limite supérieure de la normale (LSN), ou si ces anomalies étaient dues au cancer sous-jacent, > 5,0 × LSN ou avec des valeurs de bilirubine totale > 1,5 × LSN. Le traitement par XALKORI doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. XALKORI ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (60 ≤ clairance de la créatinine [Clcr] < 90 ml/min) ou modérée (30 ≤ Clcr < 60 ml/min), puisque l'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucune modification cliniquement significative de l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre chez ces patients. Les concentrations plasmatiques du crizotinib peuvent être augmentées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min). La posologie 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).

Patients âgés

Sur les 172 patients traités par crizotinib dans le cadre de l'étude 1 de phase 3 randomisée, 27 (16%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 149 patients de l'étude A, 20 (13%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 934 patients de l'étude B, 152 (16%) étaient âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2). Aucune différence globale en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée par rapport aux patients plus jeunes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de XALKORI chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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).

4.3 Contre-indications

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

Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Recherche du statut ALK

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

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés. Ces cas sont survenus au cours du traitement par XALKORI chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations concomitantes des taux d'ALAT > 3 × LSN et de bilirubine totale > 2 × LSN sans augmentation de la phosphatase alcaline ont été observées chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observées chez 17% des patients traités par crizotinib contre 4% des patients traités par chimiothérapie dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observées chez 7% des patients dans l'étude A et chez 8% des patients dans l'étude B. Ces augmentations de grade 3 et 4 étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Deux patients de l'étude 1 de phase 3 randomisée (1%), 1 patient de l'étude A (< 1%) et 5 patients de l'étude B (< 1%) ont nécessité un arrêt définitif du traitement. Les augmentations des transaminases sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement. XALKORI ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (notamment les patients présentant une bilirubine totale > 3 × LSN, quels que soient leurs taux d'ALAT/ASAT) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 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 et/ou fatales peuvent survenir chez les patients traités par XALKORI. Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée et les études A et B (n = 1 255), 33 patients (2,6%) traités par crizotinib ont présenté une PID, tous grades confondus, parmi lesquels 13 patients (1%) ont présenté une PID de grade 3 ou 4, et 6 patients (0,5%) sont décédés. Ces cas sont généralement survenus dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de PID. Le traitement par XALKORI 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 XALKORI 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 XALKORI 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. XALKORI 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 XALKORI, 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, de toute cause, apparue sous traitement ont été rapportés au cours des études cliniques chez 5% à 10% des patients traités par crizotinib. Une bradycardie symptomatique (par ex, syncope, étourdissements, hypotension) peut survenir chez les patients recevant XALKORI. 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).

Neutropénie et leucopénie

Lors des essais cliniques menés avec le crizotinib (étude 1 de phase 3 randomisée et études A et B), des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment rapportés (6%-13%). Des cas de leucopénie de grade 3 ou 4 ont été fréquemment rapportés (2%) (voir rubrique 4.8). Moins de 1% des patients ont développé une neutropénie fébrile au cours des essais cliniques avec le crizotinib. 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 de XALKORI (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.

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

Des troubles de la vision sont survenus chez des patients de l'étude 1 de phase 3 randomisée et des études A et B. Un examen ophtalmologique (par ex, acuité visuelle, examen du fond de l'œil et examen à la lampe à fente) doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (voir rubrique 4.8).

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de crizotinib avec des inhibiteurs/ inducteurs puissants du CYP3A4 et 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).

Histologie autre qu'adénocarcinome

Les données disponibles sont limitées chez les patients présentant un CPNPC ALK-positif et dont l'histologie n'est pas un adénocarcinome (voir rubrique 5.1).

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 (AUC, *Area Under the Curve*)$_{inf}$ et de la C_{max} respectivement environ 3,2 fois et 1,4 fois celles observées lorsque le crizotinib était administré seul.

Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (certains inhibiteurs de protéase comme l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, et certains antifongiques azolés comme l'itraconazole, le kétoconazole, et le voriconazole, certains macrolides comme la clarithromycine, la télithromycine et la troléandomycine) doit être évitée. 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). De plus, l'effet des inhibiteurs du CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établi.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib

L'administration concomitante d'une dose unique de 250 mg de crizotinib en présence de rifampicine (600 mg une fois par jour), un inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné des diminutions respectives de 82 % et 69 % de l'AUC_{inf} et de la C_{max} du crizotinib comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul. L'administration concomitante de crizotinib et d'inducteurs puissants du CYP3A peut diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que mais non limité à, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine, et le millepertuis, doit être évitée (voir rubrique 4.4). De plus, l'effet des inducteurs du CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établi.

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 ésoméprazole 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 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 limité 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'UGT1A1 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, anticholinestérases, pilocarpine) (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent éviter de tomber enceinte au cours de leur traitement par XALKORI.

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 affectée par un traitement par XALKORI (voir rubrique 5.3). Les hommes et les femmes devraient prendre des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement.

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

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

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à XALKORI chez 172 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé ayant participé à l'étude 1 de phase 3 randomisée, et chez 1 083 patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé ayant participé à 2 essais cliniques à bras unique (Études A et B). Ces patients ont reçu une dose orale initiale de 250 mg deux fois par jour en continu.

Les effets indésirables les plus graves observés chez les patients présentant un CPNPC ALK-positif avancé sont : hépatotoxicité, PID, neutropénie et allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquemment observés (≥ 25%) chez les patients présentant un CPNPC ALK-positif sont : troubles de la vision, nausées, diarrhée, vomissements, constipation, œdème, augmentation des transaminases et fatigue.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 3 présente les effets indésirables observés chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé ayant reçu du crizotinib dans le cadre de l'étude 1 de phase 3 randomisée sur une durée de traitement médiane de 31 semaines.

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une interruption du traitement étaient : neutropénie (8%), augmentation des transaminases (8%), nausées (5%) et vomissements (3%). Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une diminution de la posologie étaient : augmentation des transaminases (8%), allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (3%) et neutropénie (2%). Des événements indésirables liés au traitement selon l'investigateur, ayant entraîné un arrêt définitif sont survenus chez 11 patients (6%) traités par crizotinib. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt définitif du traitement étaient : pneumopathie interstitielle (2%) et augmentation des transaminases (1%).

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 3 par classe de système d'organes et par catégories de fréquence définie selon les conventions suivantes : très fréquent (supérieur ou égal à 1/10), fréquent (supérieur ou égal à 1/100 jusqu'à moins de <1/10), peu fréquent (supérieur ou égal à 1/1 000 jusqu'à moins de <1/100) et rare (supérieur ou égal à 1/10 000 jusqu'à moins de <1/1 000). Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables rapportés au cours de l'étude 1 de phase 3 randomisée menée sur le crizotinib

Classe de système d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
Affections hématologiques et du	Neutropénie[a] (27%) Anémie[b] (17%)	Leucopénie (9%)	

Classe de système d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100
système lymphatique			
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit (27%)	Hypophosphatémie (3%)	
Affections du système nerveux	Neuropathie[c] (19%) Dysgueusie (26%)		
Affections oculaires	Trouble de la vision[e] (60%)		
Affections cardiaques	Étourdissement[d] (22%)	Allongement de l'intervalle QT (ECG) (5%) Bradycardie[f] (5%) Syncope (3%)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie interstitielle[g] (4%)	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée (60%) Vomissements (47%) Nausées (55%) Constipation (42%)	Dyspepsie (8%)	Perforation gastro-intestinale (1%)
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases[h] (38%)	Augmentation de la phosphatase alcaline sérique (8%)	Insuffisance hépatique (1%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée (9%)	
Affection du rein et des voies urinaires		Kyste rénal[i] (4%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème[j] (31%) Fatigue (27%)		

Incluant les cas rapportés avec les termes suivants :

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

[b.] Anémie (anémie, hémoglobine diminuée)

[c.] Neuropathie (dysesthésie, troubles de la démarche, hypo-esthésie, faiblesse musculaire, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie périphérique sensitive, polyneuropathie, sensation de brûlure cutanée)

[d.] Étourdissement (trouble de l'équilibre, étourdissement, sensation vertigineuse posturale)

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

[f.] Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale)

[g.] Pneumopathie interstitielle (syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie)

[h.] Augmentation des transaminases (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, fonction hépatique anormale, augmentation des transaminases)

[i.] Kyste rénal (kyste rénal)

[j.] Œdème (œdème de la face, œdème généralisé, gonflement local, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème péri-orbitaire)

La population de l'analyse de sécurité de l'étude B comptait 934 patients ayant reçu du crizotinib. La durée médiane du traitement était de 23 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25%) incluaient : troubles de la vision, nausées, vomissements, diarrhée, œdème, constipation et fatigue. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (> 3%) dans l'étude B étaient : neutropénie, augmentation des transaminases et constipation.

La population de l'analyse de sécurité de l'étude A comptait 149 patients ayant reçu du crizotinib. La durée médiane du traitement était de 43 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 25%) dans l'étude A incluaient : nausées, troubles de la vision, diarrhée, vomissements, œdème, constipation, étourdissement, fatigue et diminution de l'appétit.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés. Ces cas sont survenus au cours du traitement par XALKORI chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations concomitantes des taux d'ALAT > 3 × LSN et de bilirubine totale > 2 × LSN sans augmentation de la phosphatase alcaline ont été observées chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques.

Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observées chez 17% des patients traités par crizotinib versus 4% des patients traités par chimiothérapie dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observées chez 7% des patients dans l'étude A et chez 8% des patients dans l'étude B.

Les augmentations des transaminases (ALAT, ASAT) sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement. Dans les études A et B et dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, le délai moyen de survenue des augmentations des transaminases de grade 1 ou 2 allait de 22 à 26 jours. Le délai moyen de survenue des augmentations des transaminases de grade 3 ou 4 allait de 30 à 43 jours.

Ces augmentations de grade 3 et 4 étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Les augmentations des transaminases ont conduit à des réductions de posologie chez 8% des patients de l'étude 1 de phase 3 randomisée et chez 3% des patients des études A et B. Deux patients (1%) de l'étude 1 de phase 3 randomisée, 1 patient de l'étude A (< 1%) et 5 patients de l'étude B (< 1%) ont nécessité un arrêt définitif du traitement.

XALKORI ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4). 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.

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.

Effets gastro-intestinaux

Les événements gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés étaient des nausées, des diarrhées, des vomissements et de la constipation. Le délai moyen de survenue des nausées et des vomissements était de 2 à 3 jours. Ces événements étaient en majorité d'intensité légère à modérée, et leur fréquence diminuait après 3 à 4 semaines. Le traitement symptomatique doit inclure l'administration de médicaments antiémétiques. Les diarrhées et constipations étaient généralement d'intensité légère à modérée. 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 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 de XALKORI (voir rubrique 4.4).

Allongement de l'intervalle QT

Un intervalle QTcF (QT corrigé par la méthode de Fridericia) ≥ 500 msec a été observé chez 5 patients (3,4%) de l'étude 1 de phase 3 randomisée et 10 patients (1,1%) de l'étude B, et une augmentation maximum de l'intervalle QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale a été observée chez 9 patients (6,3%) de l'étude 1 de phase 3 randomisée et 38 patients (4,3%) de l'étude B. Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, des allongements de l'intervalle QT de grade 3 ou 4 de toute cause ont été observés sur l'électrocardiogramme chez 6 patients (3,5%) (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2).

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

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).

Bradycardie

Des bradycardies, de toute cause, apparues sous traitement, ont été rapportées chez 8 patients (5%) de l'étude 1 de phase 3 randomisée et chez 13 patients (9%) et 108 patients (10%) des études A et B respectivement.

Dix-neuf des 170 patients (11%) de l'étude 1, 26 des 144 patients (18%) de l'étude A et 90 des 890 patients (10%) de l'étude B présentaient une fréquence cardiaque < 50 bpm. 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).

Pneumopathie interstitielle

Des pneumopathies interstitielles (PID) sévères, menaçant le pronostic vital et/ou fatales peuvent survenir chez les patients traités par XALKORI. Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée et les études A et B (n = 1 255), 33 patients (2,6%) recevant le crizotinib ont présenté une PID, tous grades confondus, parmi lesquels 13 patients (1%) ont présenté une PID de grade 3 ou 4, et 6 patients (0,5%) sont décédés. Ces cas sont généralement survenus dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement. Les patients présentant des symptômes pulmonaires évocateurs de PID doivent faire l'objet d'une surveillance. D'autres causes potentielles de PID doivent être éliminées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effets visuels

Des troubles de la vision, de toute cause, apparus sous traitement, consistant le plus fréquemment en une détérioration de la vision, une photopsie, une vision floue et des corps flottants du vitré ont été observés chez 103 patients (60%) dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, et chez 99 patients (66%) et 513 patients (55%) dans l'étude A et l'étude B respectivement. Ces événements étaient d'intensité légère (96%), modérée (3%) et sévère (< 1%) avec des délais moyens de survenue de 5 jours, 15 jours

et 7 jours respectivement dans l'étude 1, l'étude A et l'étude B. Aucun patient de l'étude 1 de phase 3 randomisée n'a nécessité d'interruption temporaire du traitement, mais le traitement a été temporairement interrompu pour 1 patient de l'étude A et 4 patients de l'étude B. Un patient de l'étude 1 de phase 3 randomisée et 1 patient de l'étude B ont nécessité une réduction de posologie en raison d'un trouble de la vision. Aucun des patients des études 1, A ou B n'a nécessité d'arrêt définitif du traitement par crizotinib pour cause de trouble de la vision.

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 traités par XALKORI que chez les patients traités par chimiothérapie dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Les troubles de la vision sont généralement apparus dans la première semaine du traitement. La majorité des patients du bras XALKORI de l'étude 1 de phase 3 randomisée (> 50%) ont indiqué dans les questionnaires 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 ALK-positif qui ont reçu 250 mg de crizotinib 2 fois par jour. Trente-huit patients sur 54 (70,4 %) ont présenté un évènement 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.

Un examen ophtalmologique doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (voir rubrique 4.4).

Effets sur le système nerveux

Des neuropathies, de toute cause, apparues sous traitement, telles que décrites dans le tableau 3, sont survenues chez 33 patients (19%) dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, et chez 36 patients (24%) et 178 patients (19%) dans les études A et B respectivement. Des dysgueusies, essentiellement de grade 1, ont également été très fréquemment rapportées dans ces études.

Kystes rénaux

Des kystes rénaux complexes, de toute cause, apparus sous traitement, ont été observés chez 7 patients (4%) dans l'étude 1 de phase 3 randomisée et chez 1 patient (< 1%) et 12 patients (1%) dans les études A et B respectivement. Un envahissement local au-delà du rein a été observé chez certains patients. Une surveillance périodique avec examen radiologique et analyse d'urine doit être envisagée en cas d'apparition de kystes rénaux.

Neutropénie et leucopénie

Des neutropénies de grade 3 ou 4 ont été observées chez 13%, 6% et 11% des patients traités par crizotinib dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, l'étude A et l'étude B respectivement. Le délai moyen de survenue des neutropénies, tous grades confondus, était de 43, 197 et 47 jours respectivement. Le délai moyen de survenue des neutropénies de grade 3 ou 4 était de 165, 197 et 64 jours respectivement. Les neutropénies ont conduit à une réduction de posologie chez 2%, 1% et 3% des

patients recevant le crizotinib dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, l'étude A et l'étude B respectivement, et à un arrêt définitif du traitement chez < 1% des patients dans l'étude B. Aucun arrêt définitif du traitement consécutif à une neutropénie n'a été rapporté dans l'étude A et dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Moins de 1% des patients ont développé une neutropénie fébrile lors des essais cliniques menés avec le crizotinib.

Des leucopénies de grade 3 ou 4 ont été observées chez 2% des patients de l'étude 1 de phase 3 randomisée et de l'étude B et chez < 1% des patients de l'étude A. Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, l'étude A et l'étude B, le délai moyen de survenue des leucopénies, tous grades confondus, était de 64, 75 et 43 jours respectivement. Le délai moyen de survenue des leucopénies de grade 3 ou 4 était de 373, 299 et 75 jours respectivement.

Les leucopénies ont conduit à une réduction de dose chez < 1% des patients dans l'étude 1 de phase 3 randomisée et l'étude B. Aucune réduction de dose consécutive à une leucopénie n'a été rapportée dans l'étude A. Aucun patient de l'étude 1 de phase 3 randomisée, de l'étude A ou l'étude B n'a nécessité d'arrêt définitif du traitement en raison d'une leucopénie.

Dans l'étude 1 de phase 3 randomisée, des diminutions du taux de leucocytes et de neutrophiles de grade 3 ou 4 ont été observées à une fréquence de 5% et de 13% respectivement. Dans l'étude A, des diminutions du taux de leucocytes et de neutrophiles de grade 3 ou 4 ont été observées à une fréquence < 3% et de 8% respectivement. Dans l'étude B, des diminutions du taux de leucocytes et de neutrophiles de grade 3 ou 4 ont été observées à une fréquence < 3% et de 8% respectivement.

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.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

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, inhibiteur de protéines kinases ; code ATC : L01XE16.

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) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK. Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK 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 EML4-ALK et NPM-ALK), ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met. Le crizotinib a montré une efficacité antitumorale, notamment une activité antitumorale cytoréductrice marquée, chez des souris porteuses de xénogreffes tumorales exprimant des variants de fusion ALK. L'efficacité antitumorale du crizotinib a été dépendante de la dose et a montré une corrélation avec l'inhibition pharmacodynamique de la phosphorylation des protéines de fusion ALK (EML4-ALK et NPM-ALK) dans des tumeurs *in vivo*.

Études cliniques

Étude 1 de phase 3 randomisée

L'utilisation de crizotinib en monothérapie pour le traitement du CPNPC ALK-positif avancé avec ou sans métastases cérébrales a été évaluée dans une étude de phase 3, multicentrique, internationale, randomisée, en ouvert (étude 1). L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité sur l'allongement de la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS) de crizotinib à la dose de 250 mg par voie orale deux fois par jour, par rapport à la chimiothérapie de référence en seconde intention (pémétrexed 500 mg/m² ou docétaxel 75 mg/m²) administrée par voie intraveineuse (IV) tous les 21 jours chez des patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé n'ayant reçu qu'une seule chimiothérapie antérieure à base de platine en traitement de leur CPNPC avancé. Les patients devaient présenter un CPNPC ALK-positif, identifié avant la randomisation par la technique FISH avec des sondes Vysis ALK Break-Apart par le laboratoire centralisé. Le pémétrexed était le traitement privilégié pour les patients randomisés dans le bras chimiothérapie, sauf pour les patients ayant reçu du pémétrexed dans le cadre de leur chimiothérapie antérieure ou présentant un cancer d'histologie épidermoïde. Le critère principal d'efficacité était la PFS, les événements de progression de la maladie étant déterminés par un comité indépendant de lecture des clichés radiologiques (Independent Radiology Review, IRR). Les critères secondaires étaient le taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) déterminé par l'IRR, la durée de réponse (Duration of Response, DR), la survie globale (Overall Survival, OS), les probabilités de survie à 6 mois et 1 an et les résultats de Patient-Reported Outcomes (PRO), ou résultats rapportés par les patients. Les patients pouvaient poursuivre le traitement qui leur avait été attribué après la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST et telle qu'évaluée par l'IRR, à la discrétion de l'investigateur, s'ils semblaient tirer des bénéfices cliniques du traitement. Les patients randomisés dans le bras chimiothérapie pouvaient passer dans le bras crizotinib au moment de la progression de leur maladie, définie selon les critères RECIST et confirmée par l'IRR. La population FAS (Full Analysis Set) de l'étude 1 comptait 347 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé. Cent soixante-treize (173) patients ont été randomisés dans le bras crizotinib (172 patients ont reçu du crizotinib) et 174 patients dans le bras chimiothérapie (99 patients [58%] ont reçu le pémétrexed et 72 [42%] le docétaxel). La randomisation était stratifiée selon l'indice de performance ECOG (0-1, 2), les métastases cérébrales (présence, absence) et le traitement antérieur par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR (oui, non). La durée médiane du traitement de l'étude était de 31 semaines dans le bras crizotinib, contre 12 semaines dans le bras chimiothérapie.

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 principales données démographiques et caractéristiques initiales des patients de cette étude étaient comparables dans les bras crizotinib et chimiothérapie. Les caractéristiques démographiques 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% des patients étaient des fumeurs actifs, 33% étaient d'anciens fumeurs et 63% n'avaient jamais fumé. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques, 93% des patients présentaient des métastases et 93% des tumeurs étaient des adénocarcinomes.

D'après les évaluations de l'IRR, le crizotinib a prolongé la PFS de façon significative, en comparaison avec la chimiothérapie (voir tableau 4 et figure 1). 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. Le crizotinib a également amélioré de façon significative le taux de réponse objective, telle qu'évaluée par le comité indépendant, par rapport à la chimiothérapie.

La durée de réponse médiane était de 32,1 semaines (IC à 95% : 26,4, 42,3) dans le bras crizotinib et de 24,4 semaines (IC à 95% : 15,0, 36,0) dans le bras chimiothérapie.

Les données de survie globale (OS) n'étaient pas matures au moment de l'analyse de la PFS. L'analyse préliminaire de l'OS non ajustée pour les effets confondants potentiels du passage dans le bras crizotinib n'a montré aucune différence statistiquement significative entre le crizotinib et la chimiothérapie. Sur les 174 patients du bras chimiothérapie, 112 (64,4%) ont ensuite reçu du crizotinib.

Les données d'efficacité de l'étude 1 de phase 3 randomisée sont résumées dans le tableau 4, et la courbe de Kaplan-Meier de la PFS est présentée à la figure 1. La courbe de Kaplan-Meier de l'OS est présentée à la figure 2.

Tableau 4. Résultats d'efficacité de l'étude 1 de phase 3 randomisée sur le CPNPC avancé ALK-positif (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 (%)	49 (28%)	47 (27%)
OS médiane en mois (IC à 95%)	20,3 (18,1, NA)	22,8 (18,6, NA)
RR (IC à 95%)[b]	1,02 (0,68, 1,54)	
Valeur de p[c]	0,54	
Probabilité de survie à 6 mois[e], % (IC à 95%)	86,8 (80,4, 91,2)	83,8 (77,0, 88,7)
Probabilité de survie à 1 an[e], % (IC à 95%)	69,5 (60,6, 76,8)	71,8 (63,3, 78,7)
Réponses tumorales (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)

RR : Risque Relatif, IC : intervalle de confiance, NA : non atteint.

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

[d.] Analyse intermédiaire de l'OS réalisée après observation de 40% du nombre total d'événements requis pour l'analyse finale.

[e.] Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

[f.] L'ORR était de 29% (IC à 95% : 21%, 39%) avec le pémétrexed (p < 0,0001 en comparaison avec XALKORI) et de 7% (IC à 95% : 2%, 16%) avec le docétaxel (p < 0 ,0001 en comparaison avec XALKORI).

[g.] D'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié.

Figure 1. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (d'après l'IRR) par bras de traitement dans l'étude 1 de phase 3 randomisée (population FAS)

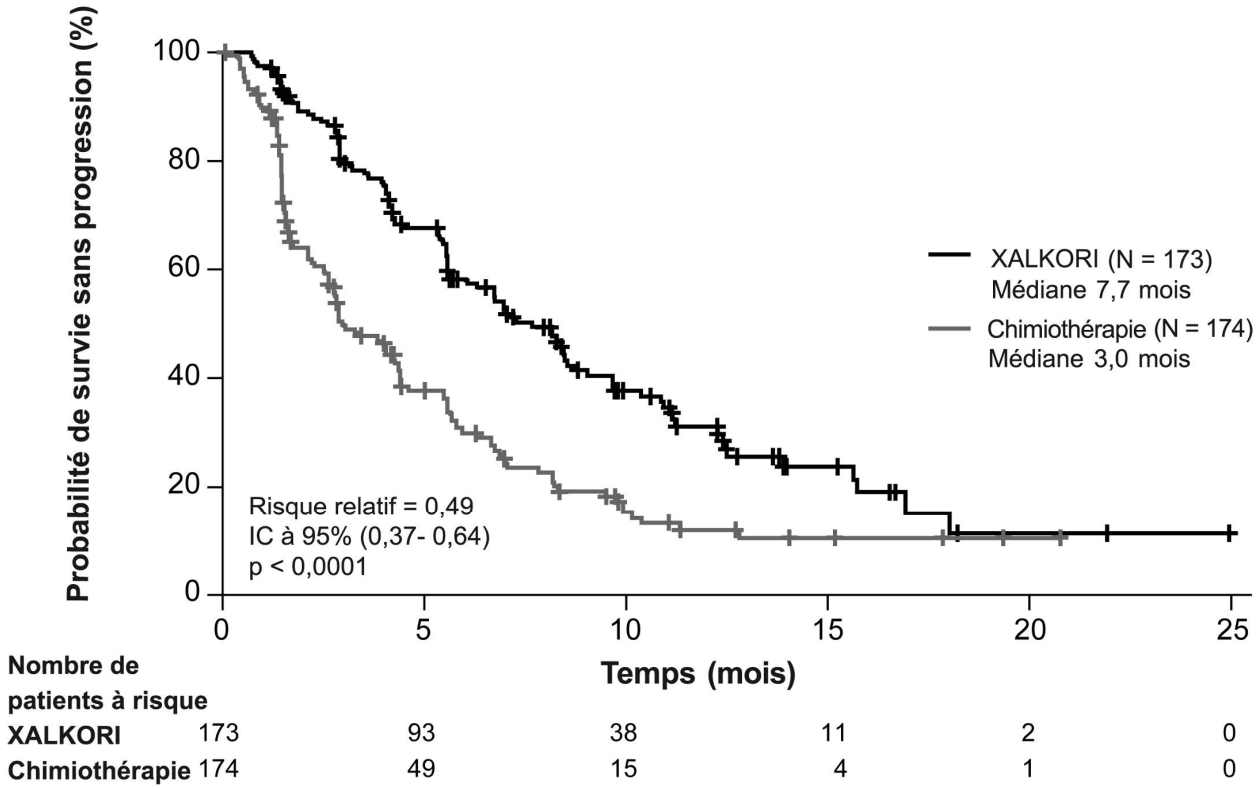
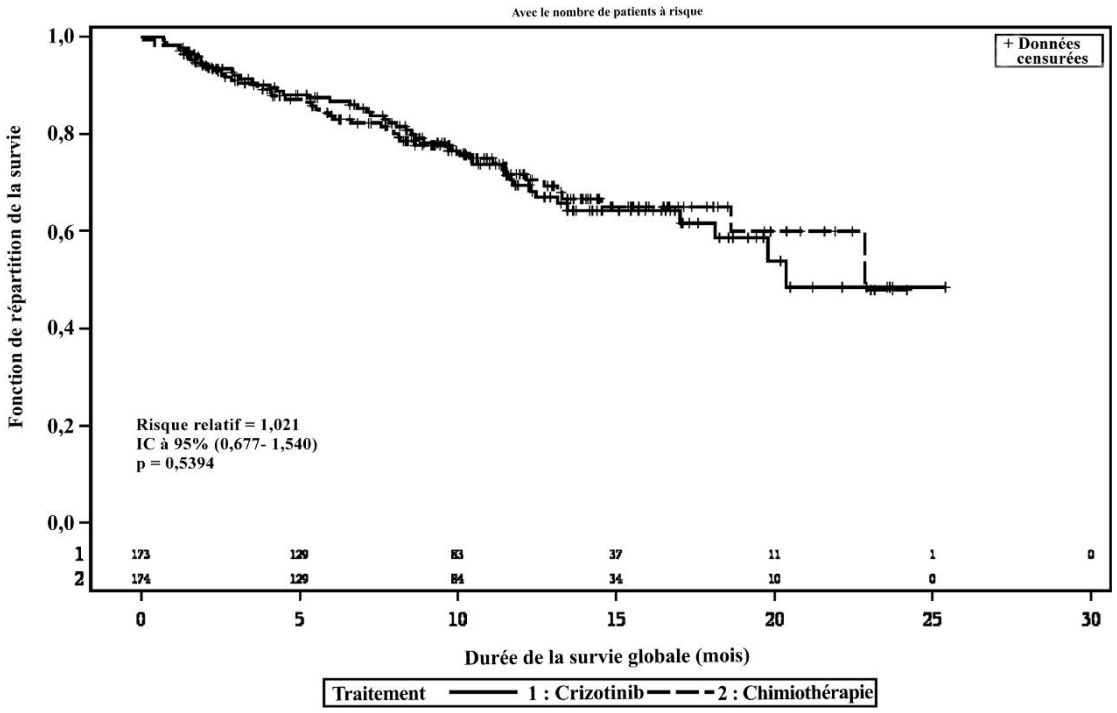


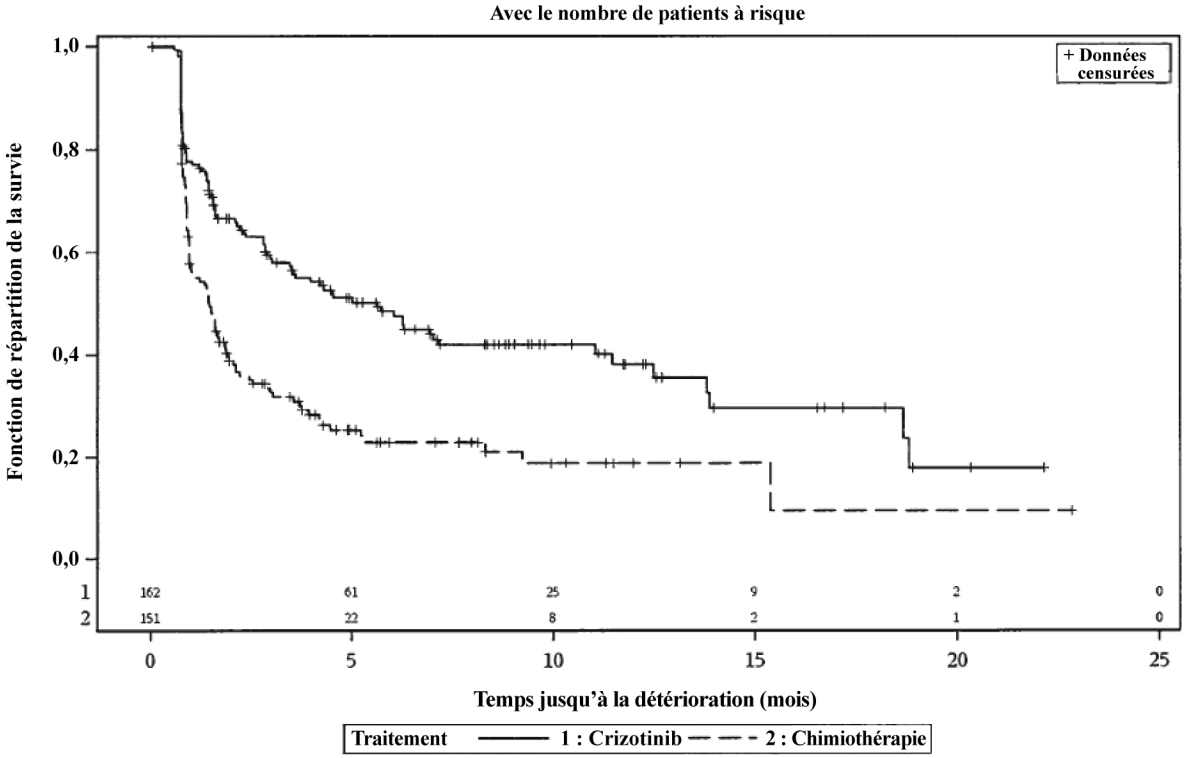
Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale par bras de traitement dans l'étude 1 de phase 3 randomisée (population FAS)



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 une autre visite.

Le crizotinib a eu un effet bénéfique sur les symptômes en prolongeant de façon significative le temps jusqu'à détérioration (délai moyen de 5,6 mois contre 1,4 mois) des symptômes de douleur thoracique, de dyspnée ou de toux rapportés par les patients, par rapport à la chimiothérapie (risque relatif: 0,54 ; IC à 95% : 0,40, 0,71 ; p du log-rank ajusté selon la méthode de Hochberg < 0,0001).

Figure 3. Diagramme de Kaplan-Meier du temps jusqu'à détérioration de la douleur (thoracique), de la dyspnée ou de la toux (critère composite) par bras de traitement (population évaluable de patients ayant rapporté des résultats)



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 ; p < 0,05), la toux (cycles 2 à 20 ; p < 0,0001), la dyspnée (cycles 2 à 20 ; p < 0,0001), l'hémoptysie (cycles 2 à 20 ; p < 0,05), les douleurs au bras ou à l'épaule (cycles 2 à 20 ; p < 0,0001), les douleurs thoraciques (cycles 2 à 20 ; p < 0,0001) et les douleurs dans d'autres régions du corps (cycles 2 à 20 ; p < 0,05). La détérioration, par rapport à l'entrée dans l'étude, des neuropathies périphériques (cycles 6 à 20 ; p < 0,05), des dysphagies (cycles 5 à 11 ; p < 0,05) et des lésions buccales (cycles 2 à 20 ; 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 ; p < 0,05).

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

L'utilisation de XALKORI en monothérapie pour le traitement du CPNPC ALK-positif avancé a été évaluée dans deux études multicentriques, internationales, à un seul bras (études A et B). 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 l'ORR selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (critères RECIST). Les critères d'évaluation secondaires étaient le délai de réponse tumorale (Time to Tumor Response, TTR), la DR, la PFS et l'OS.

Les patients ont reçu 250 mg de crizotinib par voie orale deux fois par jour.

Dans l'étude A, les patients devaient présenter un CPNPC ALK-positif avancé pour être inclus. Le diagnostic de CPNPC ALK-positif a été effectué à l'aide de plusieurs techniques locales. Cent quarante-neuf patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé étaient inclus dans l'étude A au moment de l'analyse, dont 125 qui avaient reçu au moins un traitement antérieur. Les données démographiques 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. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques, 94% des cancers étaient métastatiques et 98% étaient des adénocarcinomes. La durée médiane du traitement était de 42 semaines.

Dans l'étude B, les patients devaient présenter un CPNPC ALK-positif avancé pour être inclus. Pour la majorité des patients, le diagnostic de CPNPC ALK-positif a été réalisé par la technique FISH avec des sondes Vysis ALK Break-Apart. Neuf cent trente-quatre patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé avaient reçu du crizotinib dans l'étude B au moment de l'analyse. Les données démographiques étaient les suivantes : 57% des patients étaient des femmes, l'âge médian était de 52 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. En ce qui concerne les caractéristiques pathologiques, 92% des cancers étaient métastatiques et 94% étaient des adénocarcinomes. La durée médiane du traitement pour ces patients était de 23 semaines. 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 si le rapport bénéfices/risques le justifiait. 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.

Sept cent soixante-cinq patients (82%) de l'étude B atteints de CPNPC ALK-positif avancé et ayant reçu au moins un traitement antérieur étaient évaluables pour la réponse et avaient été diagnostiqués au moyen de la même technique FISH que celle utilisée dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. Huit réponses complètes et 357 réponses partielles ont été observées, pour un taux de réponse objective (ORR) de 48%. La durée de réponse médiane était de 47,3 semaines. Quatre-vingt-trois pour cent des réponses tumorales objectives ont été atteintes dans les 12 premières semaines de traitement.

Les principaux résultats d'efficacité des études A et B sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats d'efficacité des études A et B dans le CPNPC avancé ALK-positif

Critère d'efficacité	**Étude A (N = 125)**	**Étude B (N = 765)**
Taux de réponse objective (ORR)[a] [% (IC à 95 %)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Délai de réponse tumorale (TTR) [médiane (limites)] en semaines	7,9 (2,1, 39,6)	6,1 (3, 49)
Durée de réponse (DR)[b] [médiane (IC à 95 %)] en semaines	48,1 (35,7, 64,1)	47,3 (36, 54)
Survie sans progression (PFS) [médiane (IC à 95 %)] en mois	9,2 (7,3, 12,7)	7,8 (6,9, 9,5)[c]
Survie globale (OS) médiane	Non atteint	Non atteint
Survie globale (OS), probabilité de survie à 12 mois[b] [% (IC à 95 %)]	72 (63, 80)	66,5 (62, 70,6)[c]

IC : intervalle de confiance.

[a.] La réponse n'a pas pu être évaluée chez quatre patients de l'étude A et 42 patients de l'étude B.

[b.] Estimée par la méthode Kaplan-Meier.

[c.] Les données de PFS et d'OS de l'étude B portent sur 807 patients de la population de l'analyse de sécurité diagnostiqués au moyen de la technique FISH.

Histologie autre qu'adénocarcinome

L'étude 1 de phase 3 randomisée a inclus 12 patients préalablement traités pour un CPNPC ALK-positif avancé dont l'histologie n'était pas un adénocarcinome. La petite taille de ce sous-groupe ne permet pas de tirer des conclusions fiables.

Les informations disponibles proviennent uniquement de 48 patients préalablement traités pour un CPNPC dont l'histologie n'est pas un adénocarcinome évaluables pour la réponse dans les études A et B. Des réponses partielles ont été observées chez 20 de ces patients avec un ORR de 42% qui était inférieur à l'ORR rapporté au cours de l'étude A (60%) et de l'étude B (48%).

Patients âgés

Sur les 172 patients traités par crizotinib dans le cadre de l'étude 1 de phase 3 randomisée, 27 (16%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 149 patients de l'étude A, 20 (13%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur les 934 patients de l'étude B, 152 (16%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucun patient inclus dans le bras crizotinib de l'étude 1 de phase 3 randomisée ou inclus dans les études A et B n'était âgé de 85 ans ou plus.

Patients avec métastases cérébrales

L'étude 1 de phase 3 randomisée a inclus 52 patients traités par crizotinib et 57 patients traités par chimiothérapie qui présentaient des métastases cérébrales asymptomatiques préalablement traitées ou non. Le taux de contrôle de la maladie (Disease Control Rate, DCR) à 12 semaines se définissait comme la proportion de patients présentant une réponse complète, une réponse partielle, ou une maladie stable à 12 semaines. Le DCR intracrânien à 12 semaines était de 65% et de 46% pour les patients traités par crizotinib et par chimiothérapie respectivement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec XALKORI dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le CPNPC. Le cancer du poumon fait partie de la liste des maladies bénéficiant d'une dérogation pour le développement pédiatrique, cette maladie n'apparaissant habituellement pas dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation de mise sur le marché « conditionnelle »

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament.
Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues, incluant les résultats finaux de la survie globale dans l'étude 1 de phase 3 randomisée. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

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 2.1).

Distribution

Le volume de distribution moyen géométrique (Vss) 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 humaines OATP1B1 et OATP1B3 qui participent à la capture du médicament au niveau hépatique, ni les protéines de transport OAT1 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

Insuffisance hépatique

Le crizotinib étant largement métabolisé par le foie, une insuffisance hépatique est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de crizotinib. Cependant, le crizotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Les études ayant été menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'ASAT et d'ALAT > 2,5 x LSN ou, si elle était due à la tumeur sous-jacente, > 5,0 x LSN ou avec une bilirubine totale > 1,5 x LSN (voir rubrique 4.2). L'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données issues de ces études a indiqué que les valeurs de bilirubine totale ou d'ASAT relevées à l'inclusion n'avaient pas impacté de façon cliniquement significative la pharmacocinétique du crizotinib.

Insuffisance rénale

Les études A et B à bras unique ont inclus des patients présentant une insuffisance rénale légère (60 ≤ Clcr < 90 ml/min) ou modérée (30 ≤ Clcr < 60 ml/min). L'effet de la fonction rénale, mesurée par la Clcr à l'inclusion, sur les concentrations minimales de crizotinib observées à l'état d'équilibre (C_{minss}) a été évalué. Dans l'étude A, 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 B, 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 A et B a indiqué que la Clcr 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 (Clcr < 30 ml/min) ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse, l'AUC 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).

Âge

Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études A et B, l'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du crizotinib.

Poids et sexe

Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études A et B, 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 A et B, l'AUC prévu à l'état d'équilibre (IC à 95%) des patients asiatiques (n = 523) était 23% à 37% supérieure à celle des patients non asiatiques (n = 691).

Les effets indésirables étaient généralement rapportés à une incidence légèrement supérieure chez les patients asiatiques par rapport aux patients non asiatiques, dont kyste rénal et neutropénie de grade 3/4.

Patients âgés

Les données sont limitées dans ce sous-groupe de patients (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1). Selon l'analyse pharmacocinétique de population réalisée sur les données des études A et B, 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 tous les patients 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 16 des 1 196 patients (1,3 %), le QTcF était ≥ 500 msec et 51 des 1 165 patients (4,4 %) présentaient une augmentation du QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale, d'après la lecture automatisée de l'ECG (voir rubrique 4.4).

Une sous-étude portant sur les ECG, dans laquelle des mesures ECG étaient réalisées manuellement en aveugle, a été menée chez 52 patients présentant un CPNPC ALK-positif et recevant 250 mg de crizotinib deux fois par jour. On a observé une augmentation de l'intervalle QTcF ≥ 30 à < 60 msec par rapport à la valeur initiale chez 11 patients (21%) et une augmentation de l'intervalle QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale chez un patient (2%). Aucun patient ne présentait un intervalle maximum QTcF ≥ 480 msec. L'analyse de tendance centralisée a indiqué que toutes les limites supérieures de l'IC à 90% pour la variation moyenne des MC de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale étaient < 20 msec à tous les temps de mesure du Jour 1 du Cycle 2. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique semble indiquer une relation entre la concentration plasmatique de crizotinib et le QTc. De plus,il est apparu que le ralentissement de la fréquence cardiaque était associé à l'augmentation des concentrations plasmatiques de crizotinib (voir rubrique 4.4) ; la diminution moyenne maximale étant de 17,8 battements par minute (bpm) après 8 heures au Jour 1 du Cycle 2.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Le crizotinib n'a pas été mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Le crizotinib a été aneugène dans un test *in vitro* sur micronoyau sur des cellules d'ovaire de hamster chinois et dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains. De

petites augmentations des aberrations chromosomiques structurelles ont été observées dans les lymphocytes humains à des concentrations cytotoxiques. La NOAEL pour l'aneugénicité a été environ 1,8 fois supérieure à l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC.

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

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

Le crizotinib ne s'est pas avéré tératogène chez les rates ni chez les lapines gravides. La perte post-implantation a été plus élevées 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

3 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 boite 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

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 : 22 août 2014

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(S) RESPONSABLE(S) 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

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
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 (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences 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 publiée 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 réalisera les activités 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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

En amont de la mise sur le marché du médicament dans chaque état membre, 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. Matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé
3. Brochure patients comprenant une Carte d'Alerte Patient (texte tel qu'approuvée par le CHMP)

Le matériel éducationnel destiné aux professionnels de santé doit contenir les éléments clés suivants :

- XALKORI allonge l'intervalle QTc ce qui peut conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (par ex. torsade de pointes) ou de mort subite.
- Le risque d'allongement de l'intervalle QTc pourrait être plus élevé chez les patients prenant de façon concomitante des antiarythmiques et chez les patients présentant des maladies cardiaques pré-existantes, une bradycardie ou des perturbations électrolytiques (par ex., suite à des diarrhées ou vomissements).
- XALKORI doit être administré avec prudence chez les patients :
  a. qui présentent des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc
  b. qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.
- Lors de l'administration de XALKORI chez ces patients, une surveillance périodique par électrocardiogrammes et dosages des électrolytes doit être envisagée.
- Les patients qui développent un allongement de l'intervalle QTc de grade 3 doivent interrompre le traitement par XALKORI jusqu'à résolution à un grade ≤1, puis reprendre à la dose de 200 mg deux fois par jour
- Les patients qui développent un allongement de l'intervalle QTc de grade 4 doivent arrêter définitivement le traitement par XALKORI.
- XALKORI peut entraîner des troubles de la vision incluant une diplopie, une photopsie, une vision floue, une détérioration de la vision et des corps flottants du vitré.
- Un examen ophtalmologique doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent.
- XALKORI peut entraîner une hépatotoxicité, une bradycardie symptomatique (par ex. syncope, étourdissements, hypotension), une pneumopathie interstitielle et une neutropénie. Des recommandations sur les mesures appropriées de surveillance et de prise en charge pour limiter ces risques seront fournies.
- L'utilisation concomitante de XALKORI avec des inhibiteurs/ inducteurs puissants du CYP3A4 et avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée.
- La nécessité de conseiller les patients concernant le risque d'allongement de l'intervalle QTc, de bradycardie, d'hépatotoxicité, de pneumopathie interstitielle, de neutropénie et de troubles de la vision, et de les informer des signes et symptômes à surveiller et des mesures à prendre.
- Le rôle et l'utilisation de la Carte Alerte Patient

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	**Date**
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les données mises à jour de survie globale (OS) pour l'étude A8081007, et remettre les données finales dans les 9 mois suivant l'observation des 238 événements d'OS requis. Le rapport clinique final doit également inclure une analyse détaillée des données de sécurité.	1er trimestre 2016

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 PRINCIPE(S) ACTIF(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

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XALKORI 200 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI POUR PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 200 mg gélule
Crizotinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XALKORI 200 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 200 mg gélules
Crizotinib

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

Pfizer Ltd (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 250 mg gélule
Crizotinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XALKORI 250 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI POUR PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 250 mg gélule
Crizotinib

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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

Voie orale
Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

XALKORI 250 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

XALKORI 250 mg gélules
Crizotinib

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

Pfizer Ltd (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

XALKORI 200 mg gélules
XALKORI 250 mg gélules
crizotinib

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez 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 quel 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 quel 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).

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.

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 »), ne prenez pas ce médicament.

- Si vous avez des problèmes de foie (pathologie hépatique) sévères.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre XALKORI :

- Si vous avez déjà eu des problèmes de foie légers à modérés
- 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.**

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 ou une modification du transit intestinal.

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

Enfants et adolescents

Le traitement des enfants et des adolescents avec ce médicament est déconseillé. L'indication ne concerne pas les enfants et les adolescents.

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, la troléandomycine, antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes.
- Le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, utilisés pour traiter des infections fongiques.
- L'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, utilisés pour traiter les infections à VIH/SIDA.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de XALKORI:

- La phénytoine, 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 procaïnamide, 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 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.

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 XALKORI 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.

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 est d'une gélule à 250 mg prise par voie orale deux fois par jour (quantité totale 500 mg).
- Prenez une gélule le matin et une gélule 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 200 mg par voie orale deux fois par jour (quantité totale 400 mg) et si la dose doit être diminuée davantage, il pourra la réduire à 250 mg par voie orale une fois par jour.

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 oublié de prendre.

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

Si vous arrêtez de prendre XALKORI

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

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

4. Quels sont les effets 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.

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 ? »):

- **Insuffisance 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.

Les autres effets indésirables avec XALKORI peuvent inclure:

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'un patient sur 10)

- Effets visuels (éclairs de lumière, vision floue ou vision double ; ces effets apparaissent souvent peu après le début du traitement par XALKORI).
- Problèmes d'estomac, incluant nausées, vomissements, diarrhée, constipation.
- Anomalies des tests sanguins hépatiques.
- Œdème (excès de liquide dans les tissus corporels provoquant un gonflement des mains et des pieds).
- Fatigue.
- Neuropathie (sensation d'engourdissement ou de picotement dans les articulations, les extrémités ou les muscles).
- Étourdissements.
- Diminution de l'appétit.
- Leucopénie (réduction du nombre de globules blancs sanguins, dont les neutrophiles et les lymphocytes, qui sont importants pour lutter contre les infections).
- Réduction du nombre de globules rouges sanguins (anémie).
- Altération du sens du goût.

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

- Indigestion.
- Ralentissement du rythme cardiaque.
- Éruption cutanée.
- Poches de liquide fermées dans les reins (kystes rénaux complexes).
- Hypophosphatémie (taux de phosphate faible, pouvant provoquer une confusion mentale ou une faiblesse musculaire).
- Evanouissements.

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

- Trou (perforation) dans l'estomac ou l'intestin.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.
En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver XALKORI

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon ou la plaquette et sur la boite 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. Les gélules de XALKORI sont présentées en différents dosages.
  XALKORI 200 mg : chaque gélule contient 200 mg de crizotinib
  XALKORI 250 mg : chaque gélule contient 250 mg de crizotinib

- Les autres composants sont :
  Contenu de la gélule : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, carboxyméthylamidon sodique (Type A), stéarate de magnésium.
  Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer rouge (E172).
  Encre d'impression : gomme laque, propylèneglycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

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

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

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

Il est disponible en plaquettes de 60 gélules 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 Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

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 :

Belgique/ België /Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

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

Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel.: +372 6 405 328

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ.: +30 210 6785 800

España
Pfizer S.L.
Tél: +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)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

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

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36-1-488-37-00

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel. +356 21220174

Nederland
Pfizer BV
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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 43 00 40

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-52000

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

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