

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

XALKORI 200 mg gélules
XALKORI 250 mg gélules
Crizotinib

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, le titulaire de l'autorité parentale doit lire attentivement cette notice.

Encadré

Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication revendiquée, son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.

Vous trouverez deux notices disponibles associées à ce médicament ;

- une notice dans le cadre de l'autorisation initiale qui concerne une autre indication que la vôtre (à l'intérieur de la boîte) et
- une notice ATU, ci-dessous, spécifique à votre situation (jointe à la boîte).

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Que contient cette notice ?

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

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

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases - L01XE16.

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

XALKORI peut vous être prescrit si le (ou les) traitement(s) précédent(s) n'a (ont) pas arrêté la progression de votre maladie.

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

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

Ne prenez jamais XALKORI :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre XALKORI.

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

Adressez-vous à votre médecin immédiatement après avoir pris XALKORI :

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

Enfants et adolescents

XALKORI est autorisé dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte dite « d'extension » dans une indication pédiatrique.

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

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de XALKORI :

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

XALKORI peut augmenter les effets indésirables associés aux médicaments suivants :

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

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

XALKORI contient du sodium

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

3. COMMENT PRENDRE XALKORI ?

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

- Pour les enfants, la dose recommandée sera calculée en fonction de votre surface corporelle.
- Pour les jeunes adultes, la dose recommandée est d'une gélule à 250 mg prise par voie orale deux fois par jour (quantité totale 500 mg).
- Si votre médecin vous indique de prendre votre médicament 2 fois par jour, prenez une (les) gélule(s) le matin et une (les) gélule(s) le soir.
- Prenez les gélules environ à la même heure chaque jour.
- Vous pouvez prendre les gélules pendant ou en dehors d'un repas, évitez toujours le pamplemousse.
- Avalez les gélules entières et ne pas les écraser, ni les dissoudre ou les ouvrir.

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

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

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

Si vous oubliez de prendre XALKORI

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

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

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

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

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

Si vous arrêtez de prendre XALKORI

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

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

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

- **Atteinte hépatique**

Avertissez immédiatement votre médecin si vous vous sentez plus fatigué(e) que d'habitude, si votre peau et le blanc de vos yeux deviennent jaunes, si vos urines deviennent foncées ou marron (couleur du thé), si vous avez des nausées, des vomissements ou une diminution de l'appétit, si vous avez des douleurs du côté droit de votre estomac, si vous avez des démangeaisons ou si vous avez des bleus plus facilement que d'habitude. Votre médecin pourra vous faire des tests

sanguins pour vérifier votre fonction hépatique, et si les résultats sont anormaux, votre médecin pourra décider de diminuer la dose de XALKORI ou d'arrêter votre traitement.

- **Inflammation des poumons**

Avertissez immédiatement votre médecin si vous ressentez de la difficulté à respirer, en particulier en cas d'association avec de la toux ou de la fièvre.

- **Réduction du nombre de globules blancs dans le sang (incluant les neutrophiles)**

Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez de la fièvre ou une infection. Votre médecin pourra vous faire des tests sanguins et si les résultats sont anormaux, votre médecin pourra décider de diminuer la dose de XALKORI.

- **Étourdissement, évanouissement ou douleur à la poitrine**

Avertissez immédiatement votre médecin si vous ressentez ces symptômes qui pourraient être les signes d'une modification de l'activité électrique (visible à l'électrocardiogramme) ou d'un rythme anormal du cœur. Votre médecin pourra pratiquer des électrocardiogrammes pour contrôler l'absence de problèmes avec votre cœur pendant votre traitement par XALKORI.

- **Perte de la vision partielle ou totale dans un ou les deux yeux**

Avertissez immédiatement votre médecin en cas de perte de la vision ou de tout changement de votre vue comme une difficulté à voir d'un œil ou des deux yeux. Votre médecin pourrait arrêter le traitement par XALKORI et vous adresser à un ophtalmologue.

Les autres effets indésirables avec XALKORI peuvent inclure :

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible après la survenue du ou des effets indésirables via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

5. COMMENT CONSERVER XALKORI ?

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

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

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

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient XALKORI

- La substance active est : le crizotinib.
XALKORI 200 mg : chaque gélule contient 200 mg de crizotinib.
XALKORI 250 mg : chaque gélule contient 250 mg de crizotinib.
- Les autres composants sont :
Contenu de la gélule : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, carboxyméthylamidon sodique (Type A), stéarate de magnésium.
Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer rouge (E172).
Encre d'impression : gomme laque, propylène glycol, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E172).

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

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

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

Il est disponible en plaquettes de 60 gélules.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

PFIZER SAS

23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

PFIZER SAS

23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

Fabricant

PFIZER MANUFACTURING DEUTSCHLAND GMBH
BETRIEBSSTÄTTE FREIBURG
MOOSWALDALLEE 1
79090 FREIBURG
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire.

Autres

Sans objet.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).