

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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

Test ALK

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

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

Posologie

La posologie recommandée de XALKORI chez les patients pédiatriques (de 6 ans à 18 ans) est en continu de :

- Pour une surface corporelle de 0,60 à 0,80 m² : 200 mg (1 x 200 mg) deux fois par jour
- Pour une surface corporelle de 0,81 à 1,16 m² : 250 mg (1 x 250 mg) deux fois par jour
- Pour une surface corporelle de 1,17 à 1,51 m² : 400 mg (2 x 200mg) deux fois par jour
- Pour une surface corporelle de 1,52 à 1,69 m² : 450 mg (1 x 200 mg + 1 x 250 mg) deux fois par jour
- Pour une surface corporelle ≥ 1,70 m² : 500 mg (2 x 250 mg) deux fois par jour

La posologie recommandée de XALKORI chez les jeunes adultes est de 250 mg (1 x 250 mg) deux fois 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. Chez 1 722 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et traités par crizotinib lors d'études cliniques, les effets indésirables le plus fréquemment (≥ 3%) associés à une interruption du traitement ont été une neutropénie, une augmentation des

transaminases, des vomissements et nausées. Les effets indésirables le plus fréquemment ($\geq 3\%$) associés à une diminution de la posologie ont été une augmentation des transaminases et une neutropénie. Lorsqu'une diminution de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite comme indiqué ci-dessous.

Chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans :

- Première réduction de la posologie :
 - Pour une surface corporelle de 0,60 à 0,80 m² : 250 mg (1 x 250 mg) une fois par jour
 - Pour une surface corporelle de 0,81 à 1,16 m² : 200 mg (1 x 200 mg) deux fois par jour
 - Pour une surface corporelle de 1,17 à 1,51 m² : 250 mg (1 x 250 mg) deux fois par jour
 - Pour une surface corporelle $\geq 1,52$ m² : 400 mg (2 x 200 mg) deux fois par jour
- Deuxième réduction de la posologie :
 - Pour une surface corporelle de 0,60 à 0,80 m² : *se référer à une demande d'ATU nominative*
 - Pour une surface corporelle de 0,81 à 1,16 m² : 250 mg (1 x 250 mg) une fois par jour
 - Pour une surface corporelle de 1,17 à 1,51 m² : 200 mg (1 x 200 mg) deux fois par jour
 - Pour une surface corporelle $\geq 1,52$ m² : 250 mg (1 x 250 mg) deux fois par jour
- Arrêter définitivement le traitement si le patient ne peut pas tolérer XALKORI après la deuxième réduction de dose.

Chez les jeunes adultes :

- Première réduction de la posologie : 200 mg (1 x 200 mg) deux fois par jour
- Deuxième réduction de la posologie : 250 mg (1 x 250 mg) une fois par jour
- Arrêter définitivement le traitement si le patient ne peut pas tolérer XALKORI après la deuxième réduction de dose.

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 inférieure ^{d,e}

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

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

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

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

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

Tableau 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 correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie et augmenter à la posologie correspondant au niveau de la première réduction de posologie si le traitement est bien toléré d'un point de vue clinique ^{b,c}

Grade CTCAE ^a	Traitement par XALKORI
Augmentation des ALAT ou ASAT de Grade 2, 3 ou 4 avec augmentation concomitante de la bilirubine totale de Grade 2, 3 ou 4 (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêter définitivement
Pneumopathie interstitielle (PID) de tout grade	Interrompre en cas de suspicion de PID et arrêter définitivement si une PID liée au traitement est diagnostiquée ^d
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 3	Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , contrôler et si nécessaire corriger les taux d'électrolytes, puis reprendre à la posologie inférieure ^{b,c}
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 4	Arrêter définitivement
Bradycardie de Grade 2 ou 3 ^{d,e} Symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale	<p>Interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte.</p> <p>Evaluer les médicaments concomitants pouvant entraîner une bradycardie, ainsi que les médicaments antihypertenseurs.</p> <p>Si un de ces médicaments concomitants est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie précédente jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte.</p> <p>Si aucun de ces médicaments concomitants n'est identifié, ou si ces médicaments ne sont pas arrêtés ou que leur posologie n'est pas modifiée, reprendre à une posologie inférieure^c jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte.</p> <p>Demander l'avis spécialisé d'un cardiologue ou d'un anesthésiste/réanimateur ayant une compétence dans la prise en charge des troubles du rythme ou de la conduction.</p> <p>Surveiller de façon rapprochée jusqu'à ce que la fréquence cardiaque revienne à la normale.</p>
Bradycardie de Grade 4 ^{d,e,f} Conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention d'urgence	<p>Arrêter définitivement si aucun de ces médicaments concomitants n'est identifié.</p> <p>Si un de ces médicaments concomitants est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, reprendre à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte, et surveiller fréquemment.</p> <p>Demander l'avis spécialisé d'un cardiologue ou d'un anesthésiste/réanimateur ayant une compétence dans la prise en charge des troubles du rythme ou de la conduction.</p> <p>Surveiller de façon rapprochée jusqu'à ce que la fréquence cardiaque revienne à la normale.</p>
Atteinte oculaire de Grade 4 (perte de la vision)	Arrêter le traitement pendant l'évaluation de la perte de vision sévère

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

- b. XALKORI doit être définitivement arrêté en cas de nouvelle apparition de grade ≥ 3 . Voir rubriques 4.4 et 4.8.
- c. Pour les patients traités à la posologie correspondant au niveau de la deuxième réduction de posologie, arrêter le traitement pendant l'évaluation.
- d. Voir rubriques 4.4 et 4.8.
- e. Fréquence cardiaque inférieure à la valeur normale chez un patient pédiatrique ou le jeune adulte.
- f. Arrêter définitivement en cas de nouvelle apparition.

Atteinte hépatique

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

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

Insuffisance rénale

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sur la sécurité et l'efficacité du crizotinib chez les patients pédiatriques (< 18 ans) atteints de Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif en rechute ou réfractaire sont décrites aux sections 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les données ci-dessous sont issues de 2 études cliniques de phase 3 randomisées (études 1007 et 1014) et de 2 études à un seul bras (études 1001 et 1005) menées chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CNPC) anaplastic lymphoma kinase

(ALK)-positif et avancé (voir rubrique 5.1). Elles ont soutenu l'autorisation de mise sur le marché de XALKORI dans les indications suivantes :

- **En première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.**
- **Dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.**
- **Dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.**

Recherche du statut ALK

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

Hépatotoxicité

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

Pneumopathie interstitielle

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

Allongement de l'intervalle QT

Des allongements de l'intervalle QTc ont été observés chez les patients traités par crizotinib dans les études cliniques (voir rubriques 4.8 et 5.2), pouvant conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (par ex torsade de pointes) ou de mort subite. Les bénéfices et les risques potentiels du crizotinib doivent être pris en compte avant de commencer le traitement chez les patients qui présentent une bradycardie pré-existante ainsi que des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ainsi que chez les patients présentant des maladies cardiaques pré-existantes et/ou des perturbations électrolytiques. Le crizotinib doit être administré avec prudence chez ces patients et une surveillance périodique des électrocardiogrammes (ECG), des électrolytes et de la fonction rénale est nécessaire. Lors de l'administration de crizotinib, un ECG et un dosage des électrolytes (par ex, calcium, magnésium, potassium) doivent être réalisés dans un délai le plus court possible avant la première administration, et une surveillance périodique avec des ECG et dosages des électrolytes est recommandée, tout particulièrement en début de traitement en cas de vomissements, de diarrhée, de déshydratation ou de fonction rénale altérée. Si nécessaire, les taux d'électrolytes doivent être corrigés. Si un allongement supérieur ou égal à 60 msec par rapport à la valeur initiale est observé mais que l'intervalle QTc reste inférieur à 500 msec, le traitement par crizotinib doit être interrompu et l'avis d'un cardiologue doit être sollicité. Si un allongement de l'intervalle QTc supérieur ou égal à 500 msec est observé, l'avis d'un cardiologue doit être immédiatement sollicité. Pour les patients qui développent un allongement de l'intervalle QTc, voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2.

Bradycardie

Des cas de bradycardie, toute étiologie confondue, ont été rapportés au cours des études cliniques chez 13 % des patients traités par crizotinib. Une bradycardie symptomatique (par ex, syncope,

étourdissements, hypotension) peut survenir chez les patients recevant du crizotinib. L'effet total du crizotinib sur le ralentissement de la fréquence cardiaque peut s'observer plusieurs semaines après le début du traitement. L'association de crizotinib et d'autres agents bradycardisants (par ex, bêta-bloquants, antagonistes calciques non-dihydropyridiniques tels que le vérapamil et le diltiazem, clonidine, digoxine) doit être évitée dans la mesure du possible en raison du risque accru de bradycardie symptomatique. La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas de bradycardie asymptomatique. Pour la prise en charge des patients développant une bradycardie symptomatique, voir rubriques Ajustement de la posologie et Effets indésirables (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Insuffisance cardiaque

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

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

Neutropénie et leucopénie

Lors des études cliniques conduites avec le crizotinib, chez des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, des cas de neutropénie de grade 3 ou 4 ont été très fréquemment rapportés (12 %). Des cas de leucopénie de grade 3 ou 4 ont été fréquemment rapportés (3 %) (voir rubrique 4.8). Moins de 0,5 % des patients ont développé une neutropénie fébrile au cours des études 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 du crizotinib (voir rubrique 4.8).

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

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

Effets rénaux

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

Insuffisance rénale

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

Effets visuels

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

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

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

Interactions médicamenteuses

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

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

Interactions avec des aliments

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

Histologie autre qu'adénocarcinome

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

Sodium alimentaire

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

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

Interactions pharmacocinétiques

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib

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

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

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

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

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

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib

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

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

Administration concomitante de médicaments augmentant le pH gastrique

La solubilité aqueuse du crizotinib est dépendante du pH, un pH faible (acide) augmentant la solubilité. L'administration d'une dose unique de 250 mg de crizotinib après un traitement par 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_{inf} du midazolam par voie orale était 3,7 fois celle observée lorsque le midazolam était administré seul, suggérant que le crizotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A. Par conséquent, l'administration concomitante de crizotinib et de substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite, tels que mais non limités à l'alfentanil, le cisapride, la ciclosporine, les dérivés de l'ergot de seigle, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus, doit être évitée (voir rubrique 4.4). Si l'association est nécessaire, un suivi clinique étroit doit être réalisé.

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

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

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

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

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

Interactions pharmacodynamiques

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

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

Une bradycardie a été rapportée au cours des études cliniques ; par conséquent, le crizotinib doit être utilisé avec précaution en raison du risque de bradycardie excessive en cas d'association avec d'autres agents bradycardisants (par ex. antagonistes calciques non-dihydropyridiniques tels que le vérapamil et le diltiazem, bêtabloquants, clonidine, guanfacine, digoxine, méfloquine, 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 incitées à ne pas débuter une grossesse 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 enceintes au cours du traitement par le crizotinib, ou les patients traités partenaires d'une femme enceinte, doivent être informés des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Données issues de l'autorisation de mise sur le marché

Résumé du profil de tolérance

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à XALKORI de 1 669 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif avancé ayant participé à 2 études de phase 3 randomisées (Études 1007 et 1014) et à 2 études à bras unique (Études 1001 et 1005) et de 53 patients atteints de CPNPC ROS1-positif avancé ayant participé à l'étude à bras unique (Étude 1001) pour un total de 1 722 patients (voir rubrique 5.1). Ces patients ont reçu une dose orale initiale de 250 mg deux fois par jour en continu. Dans l'étude 1014, la durée médiane du traitement était de 47 semaines chez les patients du bras crizotinib (N = 171) ; elle était de 23 semaines chez les patients qui sont passés du bras chimiothérapie au bras crizotinib (N = 109). Dans l'étude 1007, la durée médiane du traitement était de 48 semaines chez les patients du bras crizotinib (N = 172). Dans les études 1001 (N = 154) et 1005 (N = 1063), chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif, la durée médiane du traitement était de 57 et 45 semaines respectivement. Dans l'étude 1001 (N = 53), chez les patients atteints de CPNPC ROS1-positif, la durée médiane du traitement était de 101 semaines.

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

Tableau des effets indésirables

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

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

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

Tableau 3. Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (N = 1 722)

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^a (22 %) Anémie ^b (15 %) Leucopénie ^c (15 %)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit (30 %)	Hypophosphatémie (6 %)	
Affections du système nerveux	Neuropathie ^d (25 %) Dysgueusie (21 %)		
Affections oculaires	Trouble de la vision ^e (63 %)		
Affections cardiaques	Étourdissement ^f (26 %) Bradycardie ^g (13 %)	Insuffisance cardiaque ^h (1 %) Allongement de l'intervalle QT (ECG) (4 %) Syncope (3 %)	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Pneumopathie interstitielle ⁱ (3 %)	
Affections gastro-intestinales	Vomissements (51 %) Diarrhée (54 %) Nausées (57 %) Constipation (43 %) Douleur abdominale ^j	Œsophagite ^k (2 %) Dyspepsie (8 %)	Perforation gastro-intestinale ^l (< 1%)

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

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

- a. Neutropénie (neutropénie fébrile, neutropénie, diminution des neutrophiles)
- b. Anémie (anémie, hémoglobine diminuée, anémie hypochrome)
- c. Leucopénie (leucopénie, globules blancs diminués)
- d. Neuropathie (sensation de brûlure, dysesthésie, fourmillements, troubles de la démarche, hyperesthésie, hypo-esthésie, hypotonie, dysfonction motrice, atrophie musculaire, faiblesse musculaire, névralgie, névrite, neuropathie périphérique, neurotoxicité, paresthésie, neuropathie motrice périphérique, neuropathie sensori-moteur périphérique, neuropathie périphérique sensitive, paralysie du nerf sciatique, polyneuropathie, trouble sensoriel, sensation de brûlure cutanée)
- e. Trouble de la vision (diplopie, halo, photophobie, photopsie, vision floue, baisse de l'acuité visuelle, brillance visuelle, détérioration de la vision, persistance visuelle, corps flottants du vitré)
- f. Étourdissement (trouble de l'équilibre, étourdissement, sensation vertigineuse posturale, présyncope)
- g. Bradycardie (bradycardie, fréquence cardiaque diminuée, bradycardie sinusale)
- h. Insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, diminution de la fraction d'éjection, insuffisance ventriculaire gauche, œdème pulmonaire). Sur l'ensemble des études cliniques (n=1 722), une insuffisance cardiaque tous grades confondus est survenue chez 19 (1,1 %) patients traités par le crizotinib, de grade 3 ou 4 chez 8 (0,5 %) patients et 3 (0,2 %) patients ont eu une évolution fatale.
- i. Pneumopathie interstitielle (syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite, pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie)
- j. Douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale, douleur affectant la partie inférieure de l'abdomen, douleur affectant la partie supérieure de l'abdomen, sensibilité abdominale)
- k. Œsophagite (œsophagite, ulcère de l'œsophage)
- l. Perforation gastro-intestinale (perforation gastro-intestinale, perforation intestinale, perforation du gros intestin)
- m. Augmentation des transaminases (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des

enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, test de la fonction hépatique anormal, augmentation des transaminases)

ⁿ. Kyste rénal (abcès rénal, kyste rénal, hémorragie d'un kyste rénal, infection d'un kyste rénal)

^o. Augmentation de la créatininémie (augmentation de la créatininémie, diminution de la clairance de la créatinine rénale)

^p. Œdème (œdème de la face, œdème généralisé, gonflement local, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, œdème péri-orbitaire)

^q. Diminution de la testostéronémie (diminution de la testostéronémie, hypogonadisme, hypogonadisme secondaire)

Description des effets indésirables sélectionnés

Hépatotoxicité

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

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

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

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

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

Dans les études cliniques portant sur le crizotinib, des cas de perforation gastro-intestinale ont été rapportés. Après la mise sur le marché, des cas fatals de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors de l'utilisation du crizotinib (voir rubrique 4.4).

Allongement de l'intervalle QT

Au cours des études conduites chez des patients atteints d'un CPNPC soit ALK-positif soit ROS1-positif avancé, une valeur de l'intervalle QTcF (QT corrigé par la méthode de Fridericia) ≥ 500 msec a été observée chez 34 patients (2,1 %) sur les 1 619 ayant fait l'objet d'une évaluation par ECG lors d'au moins une visite de suivi, et une augmentation maximum de l'intervalle QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale a été observée chez 79 patients (5,0 %) sur les 1 585 ayant fait l'objet d'une

évaluation par ECG à l'inclusion et lors d'au moins une visite de suivi. Des allongements de l'intervalle QT de grade 3 ou 4 quelle qu'en soit la cause ont été observés sur l'électrocardiogramme chez 27 patients (1,6 %) parmi les 1 722 traités au cours des essais cliniques (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2).

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

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

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

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

D'après les réponses obtenues au questionnaire d'évaluation des symptômes visuels (Visual Symptom Assessment Questionnaire, VSAQ-ALK), l'incidence des troubles visuels était plus élevée

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

Une sous-étude ophtalmologique incluant des évaluations ophtalmologiques spécifiques à des moments précis a été menée sur 54 patients atteints d'un CPNPC qui ont reçu 250 mg de crizotinib 2 fois par jour. Trente-huit patients 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.

Le traitement par crizotinib doit être arrêté chez les patients en cas d'apparition d'une perte de la vision de grade 4 et un examen ophtalmologique doit être réalisé. Un examen ophtalmologique est recommandé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Effets sur le système nerveux

Des neuropathies, toutes causes confondues, telles que décrites dans le tableau 3, sont survenues chez 435 patients (25 %) parmi les 1 722 traités par crizotinib. Des dysgueusies, essentiellement de grade 1, ont également été très fréquemment rapportées dans ces études.

Kystes rénaux

Des kystes rénaux complexes, toutes causes confondues, ont été observés chez 52 patients (3 %) parmi les 1 722 traités par crizotinib. 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

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

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

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

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

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.

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

Les données disponibles sur l'activité antitumorale et la sécurité du crizotinib dans le traitement de patients adultes et pédiatriques atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC), ALK-positif, en rechute ou réfractaire, proviennent de deux études : les études ADVL0912 et A8081013 (voir rubrique 5.1).

Etude ADVL0912

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

Un total de 26 patients présentant un LAGC en rechute ou réfractaire ALK-positif ont été inclus dans les phases 1 et 2 de l'étude. Sur les 26 patients pédiatriques présentant un LAGC en rechute ou réfractaire qui ont été regroupés des phase 1 et phase 2, 6 patients (23%) ont été traités à la dose de 165 mg/m² deux fois par jour et 20 patients (77%) ont été traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour.

Au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4 s'est produit chez 83% et 100% des patients traités à la dose de 165 mg/m² deux fois par jour et à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour, respectivement. Des effets indésirables de grade 3 ou 4, possiblement, probablement ou définitivement liés au crizotinib, ont été rapportés chez 33% et 85% des patients traités à la dose de 165 mg/m² deux fois par jour et à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour, respectivement. Le tableau 4 résume la fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4, possiblement, probablement ou définitivement liés au médicament à l'étude.

Tableau 4. Fréquences des effets indésirables de grade 3 ou 4 possiblement, probablement ou définitivement liés au crizotinib

	Groupe de dose			
	165 mg/m ² BID (n=6)		280 mg/m ² BID (n=20)	
Effet indésirable	Patients (n) ^a	Evènements (n)	Patients (n) ^a	Evènements (n)
Elévation de l'alanine aminotransférase	0	0	1	1
Anémie	0	0	1	1
Diarrhée	0	0	1	1
Œdème des membres	0	0	0	0
Neutropénie fébrile	0	0	1	1
Myosite infectieuse	0	0	1	1
Diminution du nombre de lymphocytes	0	0	1	1
Diminution du nombre de neutrophiles	2	5	14	33
Diminution du nombre de plaquettes	0	0	1	1
Bradycardie sinusale	0	0	0	0
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	0	0	1	1
Infection cutanée	0	0	1	1
Vomissements	0	0	1	1
Diminution du nombre de globules blancs	0	0	3	4
Total	2	5	27	47

Tableau 4. Fréquences des effets indésirables de grade 3 ou 4 possiblement, probablement ou définitivement reliés au crizotinib

	Groupe de dose			
	165 mg/m ² BID (n=6)		280 mg/m ² BID (n=20)	
Effet indésirable	Patients (n) ^a	Evènements (n)	Patients (n) ^a	Evènements (n)

BID=deux fois par jour ; n=nombre

a. Les patients ayant rapporté plus d'un type d'effet indésirable sont comptés dans plus d'une ligne.

Comme le montre le tableau 4, le seul effet indésirable lié au crizotinib de grade 3 ou 4 survenu chez plus d'un patient aux deux doses était une diminution du nombre de neutrophiles.

Etude A8081013

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

Au total, 5 patients atteints de LAGC ALK-positif, âgés de 15 à 21 ans, ont été inclus. Parmi ces patients, 4 étaient âgés de 18 ans ou moins. Tous avaient reçu au moins un traitement antérieur.

À la date du 30 avril 2017, le résumé des données de sécurité concernant les patients pédiatriques atteints de LAGC a montré que les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents (fréquence > 40%) étaient les suivants : Troubles de la vision (100%), Diarrhée (80%), Élévation des transaminases (80%), Vomissements (80%), Douleur abdominale (60%), Leucopénie (60%), Neutropénie (60%) et Nausée (60%).

Les effets de grade \geq 3 étaient neutropénie (Grade 3, 40%), Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang (Grade 4, 40%), Élévation des transaminases (Grade 3, 20%), Vomissements (Grade 3, 60%), Prolongation du QT à l'ECG (Grade 3, 20%), Augmentation de la lipase (Grade 3, 20%).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté au moyen de la fiche correspondante (voir Annexe D4) du protocole d'utilisation thérapeutique.

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases, code ATC : 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), du ROS1 (c-ros) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK. Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK, du ROS1 et du c-Met dans des essais biochimiques, et a inhibé la phosphorylation et les phénotypes dépendants des kinases dans des modèles cellulaires. Le crizotinib a démontré une inhibition puissante et sélective de la croissance et a induit l'apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK

(dont le type 4 de protéine associée au microtubule d'échinoderme [EML4]-ALK et la nucléophosmine [NPM]-ALK), des variants de fusion ROS1 ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met. Le crizotinib a montré une efficacité antitumorale, notamment une activité antitumorale cytoréductrice marquée, chez des souris porteuses de xénogreffes tumorales exprimant des variants de fusion ALK. L'efficacité antitumorale du crizotinib a été dépendante de la dose et a montré une corrélation avec l'inhibition pharmacodynamique de la phosphorylation des protéines de fusion ALK (EML4-ALK et NPM-ALK) dans des tumeurs *in vivo*. Crizotinib a également démontré une activité antitumorale marquée lors d'études de xénogreffes de souris au cours desquelles des tumeurs ont été générées à l'aide d'un panel de lignées cellulaires NIH-3T3 traitées pour exprimer les fusions ROS1 clés identifiées dans les tumeurs humaines. L'efficacité antitumorale du crizotinib était dépendante de la dose et il a été démontré une corrélation avec l'inhibition de la phosphorylation de ROS1 *in vivo*.

Études cliniques

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

Population pédiatrique

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

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

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

Etude ADVL0912

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

Au 1^{er} octobre 2017, un total de 26 patients (22 patients étaient âgés de moins de 18 ans au moment du recrutement, tandis que 4 patients étaient âgés de 18 à 21 ans au moment du recrutement) présentant un LAGC en rechute ou réfractaire ALK-positif ont été inclus dans les phases 1 et 2 de l'étude. Sur les 26 patients pédiatriques présentant un LAGC en rechute ou réfractaire qui ont été regroupés des phase 1 et phase 2, 6 patients (23%) ont été traités à la dose 165 mg/m² deux fois par jour et 20 patients (77%) ont été traités à la dose de 280 mg/m² deux fois par jour. Pour l'analyse de l'activité antitumorale, les patients ont été regroupés par niveau de dose. Tous les patients atteints de LAGC avaient reçu au moins un traitement systémique antérieur. Un patient (17%) et 4 patients (20%) avaient reçu 3 traitements antérieurs ou plus dans les groupes de doses 165 mg/m² deux fois par jour et 280 mg/m² deux fois par jour, respectivement.

Le taux de réponse objective des patients présentant un LAGC dans le groupe 280 mg/m² deux fois par jour (RP2D) était de 90% (IC à 95% : 68, 99). Le taux de réponse objective des patients présentant un LAGC dans le groupe 165 mg/m² deux fois par jour était de 83% (IC à 95% : 36, 99,6). Des réponses complètes ont été observées chez 83% (5/6) des patients traités à 165 mg/m² deux fois par jour et chez 80% (16/20) des patients traités à 280 mg/m² deux fois par jour. Des réponses partielles ont été observées chez 10% (2/20) des patients traités à 280 mg/m² deux fois par jour (Tableau 9). Les délais médians avant la première réponse étaient de 26,5 jours (IC à 95% : 24, non estimable) et de 27 jours (IC à 95% : 25, 29) dans le groupe 165 mg/m² deux fois par jour et dans le groupe 280 mg/m² deux fois par jour, respectivement.

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

		Groupe de dose	
Résultat	Valeur	165 mg/m ² BID (n=6)	280 mg/m ² BID (n=20)
		n (%)	n (%)

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

Résultat	Valeur	Groupe de dose	
		165 mg/m ² BID (n=6)	280 mg/m ² BID (n=20)
Meilleure réponse	Réponse complète	5 (83)	16 (80)
	Réponse partielle	0 (0)	2 (10)
	Maladie stable	1 (17)	2 (10)
	Progression	0 (0)	0 (0)
		Médiane (IC 95%)	Médiane (IC 95%)
Durée de traitement	Années	2,79 (0,31, non estimable)	0,4 (0,18, 1,0)
Délai jusqu'à la première réponse	Jours	26,5 (24, non estimable)	27 (25, 29)

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

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

Bien que la durée médiane de réponse n'ait pas été rapportée, la durée médiane de traitement par crizotinib était de 2,8 ans et de 0,4 ans pour les patients traités à 165 mg/m² deux fois par jour et à 280 mg/m² deux fois par jour, respectivement.

Etude A8081013

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

Au total, 5 patients atteints de LAGC ALK-positif, âgés de 15 à 21 ans, ont été inclus. Parmi ces patients, 4 étaient âgés de 18 ans ou moins. Tous avaient reçu au moins un traitement antérieur.

Le tableau 10 montre la meilleure réponse, la durée de la réponse et la durée du traitement pour les 5 patients âgés de ≤ 21 ans et moins atteints de LAGC ALK-positif. Le taux de réponse objective était de 60% avec 4 patients restant sous traitement à la date de cut-off du 04 mars 2016.

Tableau 10. Activité antitumorale chez les patients atteints de LAGC (âgés de ≤ 21 ans) dans l'étude A8081013

Numéro du patient	Meilleure Réponse RECIST (1) or Cheson (2)	Durée de la réponse (Semaines)	Durée du traitement (Semaines) [†]	Arrêt du traitement / Raison
1	Réponse complète (2)	149,6*	165,4	Non
2	Indéterminée (1,2)	N/A	221,1	Non
3	Réponse complète (2)	135,9*	151,4	Non
4	Maladie stable (1)	N/A	12,6	Oui / Détérioration globale de l'état de santé
5	Progression (2)	119,9*	150,0	Non

N/A=non applicable

[†] Définie comme le nombre total de jours de traitement de la première dose à la dernière dose

* Indique censure

La meilleure réponse (selon les critères de Cheson) était une réponse complète pour 2 patients, une réponse partielle pour 1 patient et une réponse indéterminée pour 2 patients (1 en raison d'informations sur la maladie insuffisantes à l'inclusion et 1 en raison de l'initiation d'un nouveau traitement anticancéreux). Pour ce dernier patient, la meilleure réponse selon les critères RECIST v1.1 était une maladie stable.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

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

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

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

Élimination

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

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

Administration concomitante avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs

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

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

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

Effet sur d'autres protéines de transport

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

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Atteinte hépatique

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale

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

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

Âge

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

Poids et sexe

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

Origine ethnique

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

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

Patients âgés

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

Électrophysiologie cardiaque

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Au cours d'études de toxicité de doses répétées chez le rat et le chien allant jusqu'à 3 mois, les effets principaux sur les organes cibles ont concerné le système gastro-intestinal (vomissements, modifications fécales, congestion), hématopoïétique (hypocellularité de la moelle osseuse), cardiovasculaire (inhibiteur calcique de type mixte, diminution de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine, augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, allongement des

intervalles QRS et PR et diminution de la contractilité du myocarde) ou reproducteur (dégénérescence des spermatoocytes 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 spermatoocytes pachytènes testiculaires chez les rats ayant reçu ≥ 50 mg/kg/jour pendant 28 jours (environ 1,1 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC). Les résultats observés sur l'appareil reproducteur femelle ont inclus une nécrose monocellulaire des follicules ovariens chez une rate ayant reçu 500 mg/kg/jour pendant 3 jours.

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

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Silice colloïdale anhydre

Cellulose microcristalline

Phosphate de calcium dibasique anhydre

Carboxyméthylamidon sodique (Type A)

Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Encre d'impression

Gomme laque

Propylèneglycol

Hydroxyde de potassium

Oxyde de fer noir (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/Aluminium) contenant 10 gélules.

Chaque boîte contient 60 gélules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

PFIZER SAS

23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE

75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 022 1 5 : boîte de 6 plaquettes contenant 10 gélules

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

Date de première autorisation : 08 octobre 2020.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.