

Fiche aide professionnel de santé

CRIZOTINIB XALKORI®

Pour toute information complémentaire, veuillez vous reporter au **Résumé des Caractéristiques du Produit**.

Formes / Présentations / Prix

- **Forme** : Gélule dosée à :

- **200 mg** de couleur **blanc opaque et rose opaque**, portant les mentions «Pfizer» sur la coiffe et « CRZ 200 » sur le corps.



19,4 mm

- **250 mg** de couleur **rose opaque**, portant les mentions « Pfizer » sur la coiffe et « CRZ 250 » sur le corps.



21,7 mm

- **Présentation** : Boîte de 60 gélules, sous plaquettes thermoformées.

- **Prix** : 5 541,47 € la boîte pour les 2 dosages, soit 92,36 € la gélule.

Conditions de prescription et délivrance

- Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Classe pharmacologique

Inhibiteur de protéine tyrosine kinase.

Inhibiteur sélectif du récepteur à activité tyrosine kinase :

- ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et de ses variants oncogéniques,
- du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met).

Induction de l'apoptose dans les lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK (EML4-ALK et NPM-ALK) ou une amplification des locus géniques ALK ou MEK.

Indication de l'AMM

Traitement des patients adultes **ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif et avancé.**

La **recherche de la translocation ALK** doit être effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers, validée par l'INCa, avant l'initiation du traitement.

Posologie

La posologie initiale est de **250 mg** par voie orale, **deux fois par jour (soit 500mg/j)** en traitement continu.

Une interruption de l'administration peut être réalisée en fonction de la tolérance.

Lorsqu'une réduction de la posologie est nécessaire, la dose de crizotinib peut être réduite à 200 mg, deux fois par jour, puis à 250 mg, une fois par jour.

Mode d'administration

Le crizotinib doit être pris **deux fois par jour** à la même heure chaque jour, **avec ou sans aliments**, mais de façon constante.

Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau.

En cas d'oubli d'une prise de Crizotinib, 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 2 doses simultanément pour compenser une dose oubliée.

Ne pas ouvrir, ni écraser, ni dissoudre les gélules.

Précautions d'emploi

Les examens suivants devront être réalisés avant le début du traitement, et/ou au cours du traitement :

- Bilan biologique sanguin tous les mois comprenant : NFS, plaquettes, clairance de la créatinine, ionogramme,
- **Risque d'insuffisance cardiaque : surveillance accrue des signes et symptômes pour tous les patients (Electrocardiogramme),**
- Examen ophtalmologique de référence et si troubles de la vision,
- Bilan hépatique incluant transaminases et bilirubine sérique totale à J1, J15 puis tous les mois pendant toute la durée du traitement ou plus fréquemment si nécessaire.
- **Surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de pneumopathie interstitielle** (toux, dyspnée, hypoxie, épanchement pleural...).
- Test sérologique de grossesse avant le début du traitement.
- **Contraception obligatoire pendant le traitement et pendant 90 jours au minimum après la fin du traitement.**

Interactions médicamenteuses

Crizotinib est un substrat du **CYP3A4** ainsi qu'un inhibiteur modéré des **CYP3A**. Il faut prendre en compte l'association à des inducteurs et des inhibiteurs du **CYP3A4** :

Inhibiteurs CYP3A4 = antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, pamplemousse, réglisse...⇒ risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de Crizotinib.

Inducteurs CYP3A4 = rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, millepertuis, aprépitant, alcool, dexaméthasone.....⇒ risque de diminution des concentrations plasmatiques de Crizotinib.

Médicaments métabolisés par CYP3A4 = ciclosporine, fentanyl, quinidine, sirolimus et tracrolimus.....⇒ risque de modifications des concentrations plasmatiques par le Crizotinib.

Crizotinib est également un **inhibiteur de la glycoprotéine P** (P-gp) et peut donc potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance et qui sont des substrats de la P-gp.

Contre-indications

- Hypersensibilité au crizotinib ou à l'un des excipients.
- Grossesse et allaitement.

Effets indésirables les plus fréquents **Prévention et conduite à tenir en cas :**

Nausées, vomissements: très fréquents

Prévention = Antiémétiques, repas légers et fractionnés (5 à 6 par jour).

Que faire ? Antiémétiques, boire **fréquemment** de l'eau fraîche, du cola dégazéifié, par petites gorgées, renutrition/réhydratation.

Diarrhées : très fréquentes

Prévention = Surveiller l'alimentation.

Que faire ? Boire suffisamment (2 litres d'eau par jour), limiter la consommation de lait, de café.

Eviter l'alcool, les boissons gazeuses, les matières grasses, les aliments riches en fibres (légumes verts, céréales, fruits...).

Privilégier les viandes blanches, les poissons maigres, le riz, les féculents, les pommes de terre, les carottes, les bananes...

Conseiller des anti-diarrhéiques (Lopéramide, etc).

Si la diarrhée persiste, contacter le médecin traitant.

Surveiller le bilan rénal et la kaliémie régulièrement (recherche de déshydratation).

Constipation : très fréquente

Prévention : avoir une activité physique régulière (marche).

Que faire : avoir une alimentation riche en fibres, manger des légumes et des fruits frais, boire abondamment des jus de fruits (sauf le pamplemousse).

Troubles oculaires (diplopie, vision floue...) : très fréquents

Troubles de la vision.

Que faire ? Consulter le médecin traitant.

Asthénie : très fréquente

Que faire ? Recommander une bonne hygiène de vie (alimentation saine) et du repos.

Troubles hépatobiliaires (Elévation ASAT/ALAT) : très fréquents

Prévention : bilan hépatique régulier

Que faire ? Surveiller des signes évocateurs d'une atteinte hépatique. Informer le patient de la nécessité d'une consultation immédiate en cas d'ictère, prurit, urines foncées, associés à une asthénie, des vomissements, des douleurs épigastriques.

En cas d'atteinte hépatique : diminution voire arrêt du traitement jusqu'à un retour à la normale ou définitif.

Affection cardiovasculaire (Allongement de l'intervalle QT) : fréquents

Que faire ? Faire des ECG régulièrement.

Oedèmes périphériques : très fréquents

Prévention = Surveillance du poids.

Que faire ? Eliminer une complication thromboembolique.

Traitement symptomatique par diurétiques si besoin.

Toux, dyspnée, douleur thoracique, épistaxis : fréquents

Que faire ? Consulter le médecin traitant pour rechercher une pneumopathie interstitielle. Si le diagnostic de pneumopathie est confirmé alors suspension du traitement.

Troubles hématologiques (Neutropénie, leucopénie, thrombopénie) : fréquents

Prévention = Contrôle régulier NFS et taux de plaquettes.

Que faire ? Surveillance des signes évocateurs d'infection et/ou d'hémorragie.

Problèmes rénaux (kystes rénaux) : fréquents **Que faire ?** Consulter un spécialiste.