



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM/ACCÈS PRÉCOCE/ACCÈS COMPASSIONNEL<sup>1</sup>



- Thérapie ciblée : **inhibiteur des récepteurs à tyrosine kinase (ITK) spécifique d'ALK** (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) et du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-MET)
- Indications :
  - AMM : Traitement en monothérapie des patients adultes ayant un **cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif et avancé** ou **ROS1** (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-**positif et avancé**
  - Cadre de Prescription Compassionnelle : Traitement des patients adultes ayant un **CPNPC localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de c-met**, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie
  - Accès précoce : Traitement du **lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-positif**, en rechute ou réfractaire, à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, chez les enfants à partir de 6 ans et les jeunes adultes

### PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES<sup>1</sup>




- Gélule à **200 mg** : blanc et rose opaque, imprimée « Pfizer » et « CRZ 200 »
- Gélule à **250 mg** : rose opaque, imprimée « Pfizer » et « CRZ 250 »
- Boîte de 60 gélules

- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier.

### PRESCRIPTION ET DISPENSATION<sup>2</sup>

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale ou de cancérologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement

- Dispensation en pharmacies de ville   
Dans l'indication lymphome : dispensation en pharmacie hospitalière

Posologie usuelle recommandée : 500 mg/jour, en 2 doses séparées, soit 250 mg/prise ; traitement en continu

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) :

- 1<sup>ère</sup> adaptation : 200 mg/prise, 2 prises/jour, soit 400 mg/jour
- 2<sup>ème</sup> adaptation : 250 mg/prise, 1 prise/jour, soit 250 mg/jour. Arrêt définitif si cette dose n'est pas tolérée.

- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : posologie initiale réduite à 250 mg X 1/jour (augmentation possible à 200 mg x 2/jour après au moins 4 semaines de traitement)
- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée** : posologie initiale réduite à 200 mg X 2/jour
- IH **sévère** : posologie initiale réduite à 250 mg X 1/jour

**Modalités de prise** : 2 prise(s)/jour

**à heure fixe, pendant ou en dehors des repas**

- **En cas d'oubli d'une prise de moins de 6h** : prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas d'oubli d'une prise de plus de 6h** : ne pas prendre la dose manquée. La dose suivante sera prise à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi<sup>4</sup>.

### SURVEILLANCES SPÉCIFIQUES<sup>1</sup>

◆ NFS	◆ Surveillance si cliniquement indiquée
◆ Fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine)	◆ Bilan hépatique à réaliser une fois par semaine les 2 premiers mois de traitement puis une fois par mois
◆ Fonction rénale	◆ Surveillance régulière de la fonction rénale
◆ Fonction cardiaque	◆ Surveillance régulière de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle
◆ Allongement du QT	◆ Surveillance périodique avec des ECG et un dosage des électrolytes
◆ Contraception	◆ Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 90 jours qui suivent la dernière prise.
◆ Grossesse/Allaitement	◆ Traitement contre-indiqué pendant la grossesse sauf si la situation clinique de la mère justifie le recours au crizotinib ; interrompre l'allaitement pendant le traitement.

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	Vaccins vivants atténués	Thérapie ciblée : Toxicité hématologique du crizotinib ; avis spécialiste
	Médicaments torsadogènes <i>Citalopram, dompéridone, escitalopram, hydroxyzine, pipéraquline</i>	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
Association déconseillée	Inhibiteurs puissants du CYP3A4 <i>Clarithromycine, inhibiteurs de protéase, pamplemousse, posaconazole</i>	↗ Concentration (C°) plasmatique du crizotinib ( <b>toxicité</b> ) → Surveillance si association inévitable
	Inducteurs du CYP3A/CYP2C8 <i>Carbamazépine, millepertuis, phénytoïne, rifampicine</i>	↘ C° plasmatique du crizotinib ( <b>inefficacité</b> )
	<i>Ibrutinib</i>	↗ C° plasmatique de l'ibrutinib ( <b>surdosage</b> ) par diminution de son métabolisme hépatique → Surveillance si association inévitable et réduction de la dose d'ibrutinib à 280 mg par jour pendant la durée de l'association
Précaution d'emploi	Substrats du CYP3A <i>Avanafil, buspirone, darunavir, ébastine, évérolimus, midazolam, naloxéfol, simvastatine, tacrolimus, triazolam</i>	↗ C° substrats ( <b>toxicité</b> )
	Antiacides gastriques, résines chélatrices ( <i>colestyramine, sévélamer...</i> ), topiques gastro-intestinaux	↘ Absorption intestinale du crizotinib ( <b>inefficacité</b> ) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : <a href="#">HEDRINE</a> )



**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre [CRPV](#) en cas de question

### GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité	Conduite à tenir
<b>Affections cardiaques</b>	
Allongement QT	Avis cardiologique requis selon appréciation. Surveillance régulière du ionogramme sanguin (kaliémie, magnésémie et calcémie corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>QTc ≥ 501 ms sur au moins 2 ECG différents</b> ; voir § 4.2 du RCP). Conseils hygiéno-diététiques en cas de palpitations (voir fiche patient).
Bradycardie	Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>fréquence cardiaque &lt; 60 bpm</b> ).
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Constipation	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récurrences). Surveillance du transit. Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ).
Diarrhée, douleurs abdominales	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel</b> ) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements <sup>4</sup> ). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition</b> ).
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Anémie, leucopénie, neutropénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>Hb = 8-6,5 g/dL ; GB = 2-1 G/L ; PNN = 1-0,5 G/L</b> ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Augmentation des transaminases	Avis spécialiste pour adaptation du traitement si <b>grade ≥ 3</b> ( <b>ASAT ou ALAT &gt; 5 LSN</b> ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Affections oculaires</b>	
Troubles visuels	Avis spécialiste pour arrêt du traitement si <b>grade ≥ 4</b> ( <b>perte de la vision</b> ; voir § 4.2 du RCP).
<b>Troubles généraux</b>	
Œdèmes périphériques	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). En cas de prise de poids rapide et inattendue, la mise en place d'un traitement symptomatique peut être nécessaire (diurétiques). Avis spécialiste si <b>grade ≥ 2</b> ( <b>écart maximal &gt; 10 à 30 % en volume ou en circonférence entre les membres ; comblement franc d'une partie anatomique ; comblement des plis cutanés ; modification franche du contour anatomique habituel ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne</b> ).

D'autres EI peuvent survenir : fatigue, dysgueusie, neuropathie, œdèmes périphériques, rash... (liste non exhaustive, voir RCP).  
**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

**Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 12/10/2022) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)