

XALKORI®

Crizotinib

INDICATION AMM

Le **crizotinib** est un agent antinéoplasique, inhibiteur sélectif du récepteur à activité tyrosine kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et de ses variants oncogéniques ainsi que du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met). Le crizotinib a démontré une inhibition puissante et sélective de la croissance et a induit l'apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK (dont EML4-ALK et NPM-ALK) ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met.

XALKORI® est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer des poumons non à petites cellules (CPNPC) ALK-positif et avancé.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à **prescription hospitalière** (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies de ville**.

Test ALK : Une recherche du statut ALK doit être réalisée dans un laboratoire certifié pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI®. Le diagnostic de CPNPC ALK-positif doit être confirmé avant l'instauration du traitement par XALKORI®.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Deux dosages sont disponibles, par boîtes de 60 gélules, sous plaquettes thermoformées :

- 200mg, gélules blanches et roses
- 250mg, gélules roses

A conserver à température ambiante (entre 15°C et 30°C)

POSOLOGIE

La dose recommandée est de **250mg deux fois par jour (soit 500mg/j)**, en continu.

Une interruption de traitement et/ou une diminution de doses peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle. Dans ce cas, la dose de XALKORI® doit être réduite à **200mg deux fois par jour** ou si nécessaire à **250mg en une prise unique par jour**.

Les gélules peuvent être **prises pendant ou en dehors des repas et doivent être avalées entières**.

Contre-indication absolue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une hypersensibilité au crizotinib ou à l'un de ses excipients.

Pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée et chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le crizotinib peut interagir avec **les substrats du CYP3A4, les inhibiteurs/inducteurs puissants du CYP3A4**. Le crizotinib est **un inhibiteur de la P-gp, des UGT, et des OCT**.

- L'utilisation concomitante avec des **médicaments allongeant l'espace QT** ou pouvant **induire des torsades de pointes** (quinidine, amiodarone, sotalol, méthadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotiques...) doit être envisagée avec précaution.

- Le crizotinib doit être utilisé avec précaution en raison du risque de bradycardie excessive en cas d'association avec d'autres agents bradycardisants.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Effets secondaires	Prévention	Conduite à tenir
Neutropénie, leucopénie, anémie	Une NFS incluant une numération différentielle des globules blancs, doit être réalisée si cliniquement indiquée.	Une adaptation du traitement (réduction posologique voire arrêt) en fonction des résultats est à discuter avec l'oncologue.
Allongement de l'intervalle QT	Contrôler l'ECG et le taux d'électrolytes (calcium, magnésium, potassium), avant instauration du traitement, puis régulièrement pendant toute la durée de celui-ci.	Si nécessaire, les taux d'électrolytes doivent être corrigés. Une adaptation du traitement (réduction posologique voire arrêt) en fonction des résultats est à discuter avec l'oncologue.

Bradycardie	Contactez votre médecin en cas d'étourdissement, d'hypotension, fatigue.	La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées régulièrement. En cas de bradycardie symptomatique, une réduction voire un arrêt du traitement est à envisager.
Effets hépatiques : (augmentation des ALAT/ASAT et de la bilirubine totale)	Un bilan de la fonction hépatique doit être réalisé 1 fois par semaine au cours des 2 premiers mois, puis 1 fois par mois et si cliniquement indiqué, et plus fréquemment en cas d'augmentation de grade 2, 3, 4.	Une adaptation du traitement (réduction posologique voire arrêt) en fonction des résultats est à discuter avec l'oncologue.
Troubles de la vision	Contactez votre médecin en cas de troubles de la vision incluant : éclairs de lumière, vision floue ou vision double...	Un examen ophtalmologique (acuité visuelle, examen du fond de l'oeil et examen à la lampe à fente) doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent. Une adaptation du traitement (réduction posologique voire arrêt) en fonction des résultats est à discuter avec l'oncologue.
Pneumopathie interstitielle	Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs d'une pneumopathie interstitielle	Le traitement doit être interrompu si une pneumopathie interstitielle est suspectée.
Diarrhées, nausées, vomissements et constipation	Diarrhées : éviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.	Administration standard de médicaments anti-diarrhéiques et/ou antiémétiques.
	Vomissements : boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	
	Constipation : privilégier une bonne hydratation et une activité physique régulière.	Boire au moins 2 litres d'eau par jour

Des étourdissements, une fatigue, une perte d'appétit, une modification du sens du goût, une éruption cutanée, des œdèmes, des neuropathies périphériques peuvent également être observés.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- **Les gélules de XALKORI® doivent être avalées entières (ne pas écraser, ni dissoudre ou ouvrir), de préférence avec de l'eau, au cours ou en dehors des repas.**

- **En cas d'oubli d'une prise**, vous ne devez prendre en aucun cas une dose double à la prise suivante pour compenser la dose oubliée :

- si la dose suivante est prévue dans **moins de 6h** : **ne pas prendre la dose oubliée**
- si la dose suivante est prévue dans **plus de 6h** : **prenez immédiatement la dose oubliée**

- **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.**

- Le XALKORI® ne doit pas être utilisé pendant **la grossesse et l'allaitement**. En cas d'utilisation pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer et aux hommes d'avoir recours à une méthode de contraception efficace **pendant le traitement et 90 jours au minimum après la fin de celui-ci**.

- En raison de son métabolisme, éviter de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse ou des tisanes de millepertuis durant votre traitement.

- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des gélules.

- Ne pas laisser votre traitement à la portée des enfants.

- Ne pas jeter les emballages ni les gélules à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

- Prudence chez les utilisateurs et conducteurs de machines.

- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

- **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :**

- signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- signes hémorragiques.
- d'essoufflement, d'hypoxie, épanchement pleural, toux, ou dyspnée.

Pour une information complète, se reporter au RCP.