

Crizotinib

XALKORI®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

XALKORI® 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.

Présentation : gélules de 200 et 250 mg. Présentées par boîte de 60 gélules, sous plaquettes thermoformées prédécoupées en doses unitaires.

Caractéristiques :

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

Indications

- 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.

Grossesse, allaitement

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**.

Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée:

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**.

Contre-indication absolue chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

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

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et 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 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	Le patient doit contacter le 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 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, constipation	Diarrhées : éviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Privilégiez les féculents, les carottes et les bananes. Bonne hydratation. Anti-diarrhéiques standards éventuels. Constipation : privilégier une bonne hydratation et une activité physique régulière. Boire au moins 2L d'eau par jour.
Nausées, vomissements	Boire entre les repas. Éviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Antiémétiques standards éventuels.
autres	Étourdissements, fatigue, perte d'appétit, modification du goût, éruption cutanée, œdèmes, neuropathies périphériques


Interactions médicamenteuses


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


Conseils à donner aux patients

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


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


 Éviter de manger des pamplemousses ou de boire du jus de pamplemousse ou des tisanes de millepertuis durant votre traitement

 Prudence chez les utilisateurs de véhicules ou de machines.

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


 Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.

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

 Si une prise a été oubliée 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 prescripteur.**

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

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

Pour une information complète, se reporter au RCP.