

Résumé des caractéristiques du produit

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Crizotinib 250 mg, gélules
Crizotinib 200 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de Crizotinib 250 mg contient 250 mg de crizotinib
Chaque gélule de Crizotinib 200 mg contient 200 mg de crizotinib

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Crizotinib 250 mg : Gélule en gélatine dure, de taille 0, de couleur rose opaque, portant les mentions « Pfizer » sur la coiffe et « CRZ 250 » sur le corps.

Crizotinib 200 mg : Gélule en gélatine dure, de taille 1, de couleur blanc opaque et rose opaque, portant les mentions « Pfizer » sur la coiffe et « CRZ 200 » sur le corps.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de type adénocarcinome avancé (localement avancé ou métastatique) chez des patients pré-traités présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

Les données disponibles en terme d'efficacité portent sur des taux de réponses objectives observés lors de 2 essais cliniques multicentriques à bras unique (études A et B) menés en ouvert sans comparateur. Il n'y a pas de donnée permettant d'évaluer la survie ou l'effet sur les signes de la maladie ni de données issues d'essai comparatif (voir rubrique 5.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Crizotinib doit être instauré et supervisé par un médecin ayant l'expérience de l'administration des agents anticancéreux.

Test ALK

La recherche de la translocation ALK doit être effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'Inca pour sélectionner les patients pouvant être traités par Crizotinib.

Posologie

La posologie initiale est de 250 mg par voie orale, deux fois par jour en continu.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice risque reste favorable.

Crizotinib peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2). Les gélules doivent être avalées entières.

Oubli d'une dose :

En cas d'oubli d'une prise, 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.

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que le kétoconazole, doit être évitée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que la rifampicine, doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Adaptations posologiques

Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être justifiées en fonction de l'évaluation individuelle de la tolérance. Lorsqu'une réduction de la posologie est nécessaire, la dose de crizotinib peut être réduite à 200 mg par voie orale, deux fois par jour, puis à 250 mg par voie orale, une fois par jour.

Les recommandations d'adaptation posologique en cas d'apparition de toxicité hématologique et non-hématologique sont décrites dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 Adaptation de la posologie ou règles d'arrêt en cas de toxicité hématologique *

Grade CTC-AE**	Posologie du Crizotinib
Grade 1 ou 2	- Maintien du traitement sans changement de posologie
Grade 3	- Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) reprise à la posologie initiale de 250 mgx2/jour
Grade 4	- Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) et reprise à la posologie de 200 mg x 2/jour***

* A l'exception des lymphopénies (sauf si associé à des événements cliniques, par ex infections opportunistes)

**La sévérité des EI sera évaluée selon la classification du National Cancer Institute (NCI CTCAE)

*** En cas de réapparition, interrompre le traitement jusqu'à la résolution (grade ≤ 2) et reprise à la posologie de 250mg /jour. Arrêt définitif en cas de nouvelle réapparition de grade 4.

Tableau 2 Adaptation de la posologie ou règles d'arrêt en cas de toxicité non-hématologique

Grade CTC-AE*	Posologie du Crizotinib
Elévation des ASAT ou des ALAT de Grade 2 (> 3 - 5 x LSN) et avec bilirubine totale de Grade ≤ 1 ($\leq 1,5$ x LNS) (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	- Envisager la poursuite du traitement, uniquement après l'avis documenté d'un hépatologue, pour évaluer le rapport bénéfice/risque individuel et décider de la stratégie thérapeutique à adopter : <ul style="list-style-type: none">o Maintien du traitement sans changement de posologie,o Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 1) ou retour à la valeur de base, puis reprise à la même posologie,o Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤ 1) ou retour à la valeur de base, puis reprise à un niveau de dose inférieur
Elévation des ASAT ou des ALAT de Grade 3 ou 4 (> 5 x LSN) et avec bilirubine totale de Grade ≤ 1 ($\leq 1,5$ x LNS) (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	- Arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib
Elévation des ASAT ou des ALAT de Grade 2, 3 ou 4 (> 3 x LSN) et avec bilirubine totale de Grade 2, 3 ou 4 (> 1,5 x LSN) (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	- Arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib
Pneumopathie Interstitielle *** de tout grade	- Arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib, - Traitement adapté de la pneumopathie.

Grade CTC-AE*	Posologie du Crizotinib
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 2	- Contrôler l'ionogramme, ainsi que les traitements concomitants susceptibles d'interagir sur l'intervalle QTc, - Corriger toute anomalie du bilan biologique, - Maintien du traitement à la même posologie.
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 3	- Contrôler l'ionogramme, ainsi que les traitements concomitants susceptibles d'interagir sur l'intervalle QTc, - Corriger toute anomalie du bilan biologique, - Interruption jusqu'à la résolution (grade ≤1) puis reprendre à 200 mg x 2/jour**
Allongement de l'intervalle QTc de Grade 4	- Arrêt immédiat et définitif du traitement par le Crizotinib

*La sévérité des EI sera évaluée selon la classification du National Cancer Institute (NCI CTCAE)

** En cas de réapparition, interrompre le traitement jusqu'à résolution (grade ≤1) et reprise à la dose de 250 mg/jour. Arrêter définitivement en cas de nouvelle réapparition à un grade 3 ou 4.

*** En l'absence de progression du CPNPC, d'autres pathologies pulmonaires, d'infection ou d'effet de l'irradiation

Insuffisance hépatique : Crizotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les études menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'aspartate aminotransférase (ASAT) ou d'alanine aminotransférase (ALAT) > 2,5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ou, si ces anomalies sont dues au cancer sous-jacent, >5,0 x LSN ou avec des valeurs de bilirubine totale > 1,5 x LSN. Comme Crizotinib est fortement métabolisé par voie hépatique, toute insuffisance hépatique peut augmenter les concentrations de crizotinib. Aussi, il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir tableau 2 et rubrique 4.8).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (Clcr de 60 à 90 ml/min) ou modérée (Clcr de 30 à 60 ml/min), puisque les concentrations minimales à l'état d'équilibre dans ces 2 groupes étaient similaires à celles des patients présentant une fonction rénale normale (Clcr > 90 ml/min) au cours de l'étude B. Il n'y a pas de données chez les patients présentant une pathologie rénale sévère ou en phase terminale. Aussi, Crizotinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère et uniquement si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Population pédiatrique : la sécurité d'emploi et l'efficacité de Crizotinib chez les patients pédiatriques n'a pas été établie.

Patients âgés : dans l'étude A, 16 patients sur 119 (16%) étaient âgés de plus de 65 ans. Dans l'étude B, 19 patients sur 136 (14%) étaient âgés de plus de 65 ans. Aucune différence en termes de tolérance ou d'efficacité n'a été observée par rapport aux patients plus jeunes.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au crizotinib ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte-tenu du profil de tolérance de Crizotinib (voir rubrique 4.8), il n'est pas recommandé de débiter un traitement chez les patients qui présentent :

- un angor sévère ou instable ou,
- un infarctus du myocarde récent datant de moins de 3 mois ou,
- un pontage aorto-coronaire/pontage artériel périphérique de moins de 3 mois ou,
- un accident vasculaire cérébral, y compris les accidents ischémiques transitoires, de moins de 3 mois,
- une dysrythmie cardiaque de grade NCI CTCAE ≥ 2 ou,
- une fibrillation auriculaire non contrôlée ou,
- un intervalle QTc > 470 ms ou,
- une fibrose interstitielle ou une pneumopathie interstitielle ou,
- une valeur d'ALAT et/ou d'ASAT ≥ 5,0 x LSN, ou

- une valeur d'ALAT > 3,0 x LSN et une fibrose hépatique avancée (FibroTest > 0,48) ou,
- une valeur de bilirubine totale > 1,5 x LSN (sauf en cas d'obstruction biliaire documenté) ou,
- un taux de polynucléaires neutrophiles $\leq 1\ 000/\mu\text{l}$ ($\leq 750/\mu\text{l}$ en cas d'hémopathie maligne) ou,
- un taux de plaquettes $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$ ou,
- un taux d'hémoglobine $\leq 8,0\ \text{g/dl}$ ($\leq 7,0\ \text{g/dl}$ en cas d'hémopathie maligne).

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

1- Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :

- Une recherche de la translocation ALK effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'Inca,
- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, clairance de la créatinine, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique,
- Un électrocardiogramme,
- Un examen ophtalmologique de référence (incluant un test de l'acuité visuelle et un fond d'œil),
- Un test sérologique de grossesse, le cas échéant.

2- Pendant le traitement :

- Un bilan hépatique incluant transaminases et bilirubine sérique totale devra être réalisé à J1, J15 puis tous les mois pendant toute la durée du traitement ou plus fréquemment si nécessaire,
- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, ionogramme, devra être effectué tous les mois,
- Un électrocardiogramme devra être effectué le cas échéant, si cela est cliniquement indiqué,
- Un examen ophtalmologique devra être effectué en cas d'apparition, de persistance ou aggravation des troubles de la vision.

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés. Ces cas sont apparus au cours du traitement par Crizotinib chez moins de 1% des patients dans les essais cliniques. Des élévations concomitantes des taux d'ALAT > 3 x LSN et de bilirubine totale > 2x LSN sans élévation des phosphatases alcalines ont été observées chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Une augmentation de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT a été observée chez 4% des patients dans l'étude A et chez 7% des patients dans l'étude B. Ces élévations de grade 3 et 4 étaient généralement asymptomatiques et réversibles lors de l'interruption de l'administration. 1 patient de l'étude A (< 1%) et 3 patients de l'étude B (2%) ont nécessité un arrêt définitif du traitement. Les élévations des transaminases sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement.

Un bilan hépatique, incluant transaminases et bilirubine totale, doit être réalisé à J1, J15 puis tous les mois et si cliniquement indiqué, et plus fréquemment en cas d'élévation de grade 2, 3 ou 4. Pour les patients qui développent une élévation des transaminases, voir rubrique Adaptations posologiques (voir rubrique 4.2).

Les patients devront être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de signes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique.

Pneumopathie interstitielle

Lors des études cliniques, le Crizotinib a été associé à des pneumopathies interstitielles sévères, dont certaines ont été fatales, chez 4 patients sur 255 (1,6 %). Tous ces cas sont survenus au cours des 2 mois suivant l'instauration du traitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de pneumopathie interstitielle. D'autres causes de pneumopathie interstitielle doivent être éliminées. Le Crizotinib doit être définitivement arrêté chez les patients diagnostiqués avec une pneumopathie interstitielle liée au traitement (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

Des allongements de l'intervalle QTc d'après la lecture automatisée, sans arythmie associée, ont été observés. Le Crizotinib doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, ou qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Lors de l'administration de Crizotinib chez ces patients, une surveillance périodique par électrocardiogrammes et dosages des électrolytes doit être

envisagée. Pour les patients qui développent un allongement de l'intervalle QTc, voir rubrique Adaptations posologiques (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Le crizotinib est un substrat des CYP3A4/5 ainsi qu'un inhibiteur modéré des CYP3A. Des études *in vitro* menées sur microsomes hépatiques humains ont montré que le crizotinib est un inhibiteur temps-dépendant des CYP3A.

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A est susceptible d'augmenter l'exposition au crizotinib. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que, sans limitation : l'atazanavir, la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, la néfazodone, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, la troléandomycine et le voriconazole doit être évitée (voir rubrique 4.2). Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse sont également susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib et doivent être évités.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A est susceptible de diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que, sans limitation : la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine, et le millepertuis doit être évitée (voir rubrique 4.2).

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiés par le crizotinib

Le crizotinib est un inhibiteur du CYP3A à la fois *in-vitro* et *in-vivo*. Des précautions doivent être prises chez les sujets recevant le crizotinib en association avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A, en particulier avec des substrats du CYP3A4 présentant des indices thérapeutiques étroits, notamment, l'alfentanil, la ciclosporine, le fentanyl, la quinidine, le sirolimus, et le tacrolimus. L'administration concomitante du crizotinib doit être évitée avec des substrats du CYP3A4 présentant des indices thérapeutiques étroits associés à des arythmies menaçant le pronostic vital, notamment la dihydroergotamine, l'ergotamine, le pimozide, l'astémizole et le cisapride.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le crizotinib peut être nocif pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Le crizotinib n'a montré aucun effet tératogène chez des rates et des lapines gravides. La réduction du poids des fœtus était considérée comme des effets indésirables chez la rate et la lapine aux doses respectives de 200 et 60 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition clinique chez l'homme d'après l'ASC).

Les femmes susceptibles de procréer doivent être informées qu'elles doivent éviter une grossesse au cours de leur traitement par le Crizotinib.

Une méthode efficace de contraception doit être mise en place pendant toute la durée du traitement et pendant 90 jours au minimum après la fin du traitement.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte traitée par le crizotinib. Si le crizotinib est utilisé au cours de la grossesse ou si la patiente ou la partenaire du patient est enceinte pendant le traitement, celle-ci doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

En l'absence de donnée sur le passage du médicament ou ses métabolites dans le lait maternel et du risque potentiel pour le nourrisson, les mères ne doivent pas allaiter pendant la durée du traitement par Crizotinib (voir rubrique 5.3).

Fécondité

Sur la base des résultats de sécurité non clinique, la fécondité masculine et féminine pourraient être compromises par un traitement avec le crizotinib (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude n'a été menée sur les effets du crizotinib sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la prudence est de rigueur pour les patients qui conduisent ou utilisent des machines et qui ont présenté des troubles de la vision, des vertiges ou de la fatigue avec le crizotinib (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition au crizotinib chez 255 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules CPNPC ALK-positif ayant participé à 2 études cliniques à bras unique (Etudes A et B). Ces patients ont reçu une dose orale de départ de 250 mg deux fois par jour en continu.

Le tableau 3 indique les incidences des effets indésirables fréquemment observés chez les patients recevant le Crizotinib. La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2. Les effets indésirables tous grades confondus les plus fréquents (>20 %) dans les deux études étaient les suivants : trouble de la vision, nausée, diarrhée, vomissement, œdème, constipation et fatigue. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 3 %) dans les deux études étaient une augmentation de l'ALAT et une neutropénie.

Les effets indésirables potentiellement graves de type hépatotoxicité (dont certains ont été fatals), pneumopathie interstitielle (dont certaines ont été fatales) et allongement de l'intervalle QT sont décrits dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emplois.

Des diminutions de doses associées à des événements indésirables sont survenues chez 6 % des patients de l'étude A et chez 12 % des patients de l'étude B. Le taux d'événements indésirables liés au traitement ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement était de 3 % dans l'étude A et de 6 % dans l'étude B.

Remarque : Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1000$), très rare ($<1/10\ 000$).

Tableau 3. Effets indésirables rapportés au cours des études A^a et B^a

Effets indésirables, n (%)	Fréquence ^b	Etude A (N=119)		Etude B (N=136)	
		Tous les grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique					
Neutropénie	Fréquent	6 (5)	4 (3)	12 (9)	8 (6)
Leucopénie	Fréquent	4 (3)	0 (0)	7 (5)	1 (1)
Lymphopénie	Fréquent	3 (3)	2 (2)	3 (2)	3 (2)
Affections cardiaques					
Bradycardie ^c	Fréquent	6 (5)	0 (0)	6 (4)	0 (0)
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	Fréquent	1 (1)	0 (0)	3 (2)	2 (2)
Affections oculaires					
Trouble de la vision ^c	Très fréquent	74 (62)	0 (0)	80 (59)	0 (0)
Affections gastro-intestinales					
Nausées	Très fréquent	58 (49)	0 (0)	78 (57)	0 (0)
Diarrhée	Très fréquent	51 (43)	0 (0)	58 (43)	0 (0)
Vomissements	Très fréquent	42 (35)	0 (0)	59 (43)	0 (0)
Constipation	Très fréquent	32 (27)	1 (1)	37 (27)	0 (0)
Troubles œsophagiens ^c	Très fréquent	13 (11)	0 (0)	6 (4)	1 (1)
Dyspepsie	Fréquent	9 (8)	0 (0)	3 (2)	0 (0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					
Œdème	Très fréquent	33 (28)	0 (0)	39 (29)	0 (0)
Fatigue ^c	Très fréquent	17 (14)	2 (2)	37 (27)	2 (2)
Affection hépatobiliaires^d					
Élévation de l'ALAT	Très fréquent	17 (14)	5 (4)	17 (13)	9 (7)
Élévation de l'ASAT	Très fréquent	13 (11)	4 (3)	11 (8)	1 (1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Diminution de l'appétit	Très fréquent	20 (17)	0 (0)	30 (22)	0 (0)

Effets indésirables, n (%)	Fréquence ^b	Etude A (N=119)		Etude B (N=136)	
		Tous les grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Affections du système nerveux					
Etourdissement	Très fréquent	23 (19)	0 (0)	17 (13)	0 (0)
Neuropathie ^c	Très fréquent	13 (11)	1 (1)	21 (15)	0 (0)
Dysgueusie	Très fréquent	10 (8)	0 (0)	20 (15)	0 (0)
Affection du rein et des voies urinaires					
Kystes rénaux	Fréquent	0 (0)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					
Pneumopathie interstitielle	Fréquent	2 (2)	2 (2)	2 (2) ^e	1 (1)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Eruption cutanée	Fréquent	11 (9)	0 (0)	10 (7)	0 (0)

a La version 3.0 de la classification NCI – CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) a été utilisée pour l'étude A et la version 4.0 de la classification NCI-CTCAE a été utilisée pour l'étude B.

b Sur la base de la fréquence la plus élevée entre les études A et B

c Incluant les cas rapportés selon les termes suivants : œdème (œdème, œdème périphérique), troubles œsophagiens (reflux gastro-œsophagien, odynophagie, douleur de l'œsophage, ulcère œsophagien, œsophagite, œsophagite peptique), neuropathie (névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensitivomotrice, trouble sensitif), trouble de la vision (diplopie, photopsie, vision trouble, détérioration de la vision, corps flottants du vitré), bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale), et fatigue (asthénie, fatigue).

d Des cas d'hépatotoxicité grave, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés au cours des essais cliniques (voir rubrique 4.4)

e Dont certaines d'évolution fatale Incluant 1 événement de Grade 5.

Effets visuels

Des troubles de la vision incluant une diplopie, une photopsie, une vision floue, une détérioration de la vision et des corps flottants du vitré ont été observés chez 74 patients (62 %) dans l'étude A et 80 patients (59 %) dans l'étude B. Chez plus de 98 % de ces patients, ces événements étaient de sévérité légère avec des temps médians jusqu'à apparition de 13 et 7 jours respectivement pour les études A et B. Un examen ophtalmologique doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent. Aucun des patients des études A et B n'a nécessité d'interruption du traitement par le Crizotinib, ni de réduction de dose ou d'arrêt définitif du traitement pour cause de trouble de la vision, à l'exception d'un patient de l'étude B dont le traitement a été temporairement interrompu en raison d'une diplopie de grade 2.

Effets gastro-intestinaux

Les événements gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés étaient des nausées, des diarrhées, des vomissements et de la constipation, en majorité de grade 1. Le traitement symptomatique des effets gastro-intestinaux peut inclure des antiémétiques et/ou des antidiarrhéiques ou des laxatifs.

Effets sur le système nerveux

Des neuropathies (telles que décrites dans le tableau 3), principalement des neuropathies périphériques, sont apparues chez 13 patients (11 %) dans l'étude A et chez 21 patients (15 %) dans l'étude B ; dans la majorité des cas, il s'agissait d'une neuropathie de grade 1. Des sensations vertigineuses et une dysgueusie ont également été très fréquemment signalées dans ces études, mais toutes étaient de grade 1 ou 2.

Kystes rénaux

L'apparition de kystes rénaux a été rapportée au cours des essais cliniques. Ces kystes, symptomatiques ou non sont apparus de 2 à 6 mois après le début du traitement. La nature de ces kystes n'est pas connue et bien qu'aucun signe de malignité n'ait été mis en évidence lors des examens anatomopathologiques, ces kystes pouvant être associés à un risque de malignité, une consultation auprès d'un spécialiste est recommandée et le patient devra faire l'objet d'une surveillance rapprochée.

Atteinte hépatique

Une augmentation de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT a été observée chez 4 % des patients dans l'étude A et chez 7 % des patients dans l'étude B. Ces élévations de grade 3 et 4 étaient généralement asymptomatiques et réversibles lors de l'interruption de l'administration. Cependant, des cas d'hépatites graves dont certaines d'évolution fatale ont été rapportés au cours des essais cliniques (voir rubrique 4.4).

Anomalies biologiques hématologiques

Dans l'étude A, des diminutions de grade 3 ou 4 des neutrophiles, des leucocytes et des plaquettes ont été observées à une fréquence ≤ 5 % chacune, et des diminutions de grade 3 ou 4 des lymphocytes ont été observées à une fréquence de 11 %. Dans l'étude B, des diminutions de grade 3 ou 4 des leucocytes et des plaquettes ont été observées à une fréquence ≤ 5 % chacune, des diminutions de grade 3 ou 4 des neutrophiles ont été observées à la fréquence de 8 %, et des diminutions de grade 3 ou 4 des lymphocytes ont été observées à la fréquence de 11 %. Une numération de la formule sanguine, notamment une numération différentielle des globules blancs, doit être réalisée si cliniquement indiqué, 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, se reporter à la rubrique Ajustements de doses (voir rubrique 4.2).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage de crizotinib n'a été rapporté. Le traitement du surdosage de crizotinib doit consister en des mesures générales de traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote au surdosage de crizotinib.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de protéine-tyrosine kinase ; code ATC : L01XE16.

Le crizotinib est une molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (fusion du gène ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, ou c-Met). Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK et du c-Met dans des essais biochimiques, et a inhibé la phosphorylation et la fonction dépendante des kinases dans des essais cellulaires. Le crizotinib exerce 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 (EML4-ALK ou NPM-ALK) ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou c-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 variants de fusion ALK (EML4-ALK ou NPM-ALK) dans des tumeurs *in vivo*.

Etudes cliniques

L'utilisation du crizotinib en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé ALK-positif, avec ou sans métastases cérébrales, a été évalué lors de 2 études :

Une étude multicentrique à bras unique avec cohorte initiale d'escalade de dose suivie par une cohorte enrichie de 119 patients présentant un cancer du poumon non à petite cellule (CPNPC) avancé ALK-positif (étude A).

Une étude de phase 2 à bras unique multicentrique menée chez 136 patients présentant un cancer du poumon non à petite cellule (CPNPC) avancé ALK-positif après au moins une ligne de traitement (étude B).

Les patients inclus dans ces études avaient déjà reçu auparavant un traitement systémique, à l'exception de 16 patients dans l'étude A qui n'avaient pas reçu de traitement systémique précédent pour un cancer localement avancé ou métastatique. Dans ces deux études, le critère principal

d'efficacité était le taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (critères RECIST). Les critères d'évaluation secondaires étaient le temps jusqu'à réponse tumorale (Time to Tumor Response, TTR), la durée de réponse (Duration of Response, DR), le taux de contrôle de la maladie (Disease Control Rate, DCR), la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS) et la survie globale (Overall Survival, OS).

Les patients ont reçu une dose initiale de 250 mg de crizotinib par voie orale deux fois par jour dans les deux études.

Tableau 4. Caractéristiques démographiques dans les études A et B

Caractéristiques	Etude A N = 119	Etude B N = 136
Sexe, n (%)		
Hommes	59 (50)	64 (47)
Femmes	60 (50)	72 (53)
Age (années), n (%)		
Médian (limites extrêmes)	51 (21-79)	52 (29-82)
<65 ans	103 (87)	117 (86)
> 65 ans	16 (13)	19 (14)
Origine ethnique, n (%)		
Blanc	74 (62)	86 (63)
Noir	3 (3)	5 (4)
Asiatique	34 (29)	43 (32)
Autre	8 (7)	2 (2)
Statut tabagique, n (%) ^a		
Jamais fumeur	86 (72)	92 (68)
Ancien fumeur	32 (27)	39 (29)
Fumeur actif	1 (1)	5 (4)
Stade de la maladie		
Localement avancé	5 (4)	9 (7)
Métastatique	114 (96)	127 (93)
Classification histologique		
Adénocarcinome	116 (98)	130 (96)
Carcinome à grandes cellules	1 (1)	1 (1)
Carcinome épidermoïde	1 (1)	0 (0)
Carcinome adénoquameux	0 (0)	3 (2)
Autre	1 (1)	2 (2)
PS ECOG à l'inclusion, n (%)		
0	41 (35)	37 (27)
1	63 (53)	74 (54)
2 – 3 ^b	15 (13)	25 (18)
Radiothérapie antérieure		
Non	51 (43)	59 (43)
Oui	68 (57)	77 (57)
Traitement systémique antérieur pour un cancer avancé : Nombre de lignes de traitement pour un cancer avancé/métastatique		
0	16 (13)	0
1	36 (30)	16 (12)
2	24 (20)	41 (30)
≥3	43 (36)	79 (58)

^a Statut tabagique déterminé par l'investigateur

^b Performance status. Inclut 1 patient avec un Indice de Performance ECOG de 1 lors de la sélection, puis de 3 lors de l'inclusion

Dans l'étude A, les patients atteints de CPNPC devaient présenter des tumeurs ALK-positives pour être inclus dans l'étude clinique. Le diagnostic de tumeur ALK-positif a été effectué à l'aide de plusieurs techniques.

Cent dix-neuf patients atteints de CPNPC avancé ALK-positif étaient inclus dans l'étude A au moment de l'analyse. La durée médiane du traitement était de 32 semaines. Il y a eu 2 réponses complètes et 69 réponses partielles pour un taux de réponse objectif (ORR) de 61 %. Trente-et-un autres patients présentaient une maladie stable pour un taux de contrôle de la maladie (DCR) de 79% à 8 semaines. Cinquante-cinq pour cent des réponses tumorales objectives ont été obtenues dans les 8 premières semaines de traitement.

Dans l'étude B, les patients atteints de CPNPC avancé devaient présenter des tumeurs ALK-positives pour être inclus dans l'étude clinique. Le diagnostic de tumeur ALK-positif a été réalisé par la technique FISH utilisant des sondes Vysis ALK Break-Apart.

Dans l'étude B, cent trente-six patients atteints de CPNPC avancé ALK-positif ont été évalués au moment de l'analyse. La durée médiane du traitement était de 22 semaines. Il y a eu une réponse complète et 67 réponses partielles pour un taux de réponse objectif (ORR) de 51 %. Quarante-cinq autres patients présentaient une maladie stable pour un taux de contrôle de la maladie (DCR) de 85% à 6 semaines. Soixante-dix-neuf pour cent des réponses tumorales objectives ont été obtenues dans les 8 premières semaines de traitement.

Les résultats d'efficacité des études A et B sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité des études A et B dans le CPNPC avancé ALK-positif

Critère d'efficacité	Etude A (N = 119)	Etude B (N = 136)
ORR ^a [% (IC à 95 %)]	61 % (52 %, 70 %)	51 % (42 %, 60 %)
TTR (time to tumor response) [médiane (limites extrêmes)]	7,7 semaines (4 semaines, 40 semaines)	6,1 semaines (5 semaines, 24 semaines)
DR ^b [médiane (IC à 95 %)]	48,1 semaines (36 semaines, non atteint)	41,9 semaines (24 semaines, non atteint)
DCR ^c à 8 semaines (Etude A) [% (IC à 95 %)] ; à 6 semaines (Etude B) [% (IC à 95 %)]	79 % (71 %, 86 %)	85 % (78 %, 91 %)
PFS ^a [médiane (IC à 95 %)]	10 mois (8 mois, 15 mois)	Non déterminé
OS, probabilité de survie à 12 mois [% (IC à 95 %)]	76 % (67 %, 83 %)	Non déterminé

^aChez trois patients de chacune des études, la réponse n'a pas pu être évaluée.

^bDonnées préliminaires

^cProportion de patients présentant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable à 8 semaines, définies selon les critères RECIST

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. L'exposition systémique (C_{max} et ASC) semble être proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses 100-200 mg une fois par jour et 200-300 mg deux fois par jour. 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 seule dose orale de 250 mg.

La consommation d'un repas riche en graisses a réduit l'ASC_{inf} et la C_{max} du crizotinib d'environ 14 % chez des volontaires sains ayant pris une seule dose de 250 mg. Le crizotinib peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 2.1).

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 dépend de la concentration de médicament. Des études *in vitro* semblent indiquer que le crizotinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Métabolisme

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 CYP3A dépendant du temps.

Elimination

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 1,3 % de la dose administrée retrouvée respectivement dans les fèces et dans les urines.

Interactions médicamenteuses

Administration concomitante de crizotinib et d'autres substrats des CYP3A

In vitro ainsi qu'*in vivo*, le crizotinib a été identifié comme étant un inhibiteur des CYP3A. Après 28 jours d'administration de crizotinib à raison de 250 mg deux fois par jour chez des patients ayant un cancer, l'ASC du midazolam administré par voie orale était 3,65 fois (IC à 90 % : 2,63 – 5,07) supérieure à celle observée lorsque le midazolam était administré seul, ce qui suggère que le crizotinib est un inhibiteur modéré des CYP3A (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de crizotinib et d'inhibiteurs des CYP3A

L'administration concomitante d'une dose orale unique de 150 mg de crizotinib et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour) – puissant inhibiteur des CYP3A – a entraîné des augmentations de l'exposition systémique au crizotinib, avec des valeurs respectives de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du crizotinib environ 3,2 et 1,4 fois supérieures à celles observées lorsque le crizotinib était administré seul. En revanche, l'ampleur de l'effet des inhibiteurs des CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établie (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de crizotinib et d'inducteurs des CYP3A

L'administration concomitante d'une seule dose de 250 mg de crizotinib et de rifampicine (600 mg quatre fois par jour) – puissant inducteur du CYP3A4 – a entraîné des diminutions respectives de 82 % et 69 % de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du crizotinib comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul. En revanche, l'effet des inducteurs des CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établi (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de crizotinib et d'antiacides

La solubilité dans l'eau du crizotinib dépend du pH, un pH faible (acide) conduisant à une solubilité élevée. Aucune étude spécifique n'a été menée sur les interactions médicamenteuses avec des antiacides (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons ou les antagonistes des récepteurs H₂). L'administration d'antiacides a été autorisée au cours du traitement par crizotinib des patients inclus dans les études. D'après la modélisation de la PK de population, il est peu probable que l'administration concomitante avec des antiacides modifie l'exposition au crizotinib à l'équilibre.

Administration concomitante avec d'autres substrats des CYP

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, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou du CYP2D6.

Une étude *in vitro* menée sur des hépatocytes humains indique qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'induction médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP1A2 ou du CYP3A.

Administration concomitante avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs

In vitro, le crizotinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). En conséquence, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés en concomitance et qui sont des substrats de la P-gp.

In vitro, aux concentrations thérapeutiques, le crizotinib n'a pas inhibé les protéines de transport humaines OATP1B1 et OATP1B3 qui participent à la capture du médicament par le foie. Il est donc peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib de la capture hépatique des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

Populations particulières

Insuffisance hépatique : le crizotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Les études ayant été menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) > 2,5 x la limite supérieure de la

normale (LSN) ou, si elle était due à la tumeur sous-jacente, $>5,0 \times$ LSN ou avec une bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale : le crizotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints de déficience rénale ou chez les patients sous hémodialyse. Les études cliniques qui ont été menées n'incluaient pas les patients dont la créatinine sérique était $>2 \times$ LSN (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique : après l'administration de 250 mg deux fois par jour, la C_{max} et l'ASC du crizotinib à l'équilibre chez les patients asiatiques étaient respectivement 1,57 fois (IC à 90 % : 1,16 – 2,13) et 1,50 fois (IC à 90 % : 1,10 – 2,04) supérieures à celles observées chez les patients non asiatiques.

Electrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT du crizotinib a été évalué chez tous les patients 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 seule dose et à l'état d'équilibre afin d'évaluer l'effet du crizotinib sur les intervalles QT. Chez 4 des 308 patients (1,3 %), le QTcF (QT corrigé par la méthode de Fridericia) était ≥ 500 msec et 10 des 289 patients (3,5 %) présentaient une augmentation du QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale, d'après la lecture automatisée de l'ECG. Une analyse de tendances centralisée réalisée à partir des données de QTcF a montré que la limite supérieure la plus haute de l'IC à 90 % bilatéral pour le QTcF était <15 msec aux moments d'évaluation prédéterminés dans le protocole. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique semble indiquer une relation entre la concentration plasmatique de crizotinib et le QTc (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité précliniques

Génotoxicité :

Le crizotinib a été évalué par une série de dosages de la génotoxicité, notamment par le test de mutation inverse bactérienne *in vitro* (test d'Ames), par le dosage des micronoyaux dans des cultures *in vitro* d'ovaires de hamsters chinois, par la détermination des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains *in vitro*, et par le dosage *in vivo* des micronoyaux dans la moelle osseuse de rats. Au vu des résultats de ces tests, le crizotinib n'est pas considéré comme mutagène ou clastogène.

Carcinogénicité :

Le crizotinib n'a pas fait l'objet d'études de cancérogenèse.

Fécondité :

Le crizotinib n'a pas fait l'objet d'études spécifiques chez l'animal pour évaluer son effet sur la fécondité ; néanmoins, d'après les résultats d'études de toxicité à doses répétées menées chez le rat, le crizotinib est considéré comme pouvant potentiellement altérer la fonction de reproduction et la fécondité chez l'Homme. Les résultats observés dans l'appareil génital de rats mâles ayant reçu ≥ 50 mg/kg/jour pendant 28 jours (soit environ 2 fois l'exposition clinique chez l'Homme d'après l'ASC) incluaient une dégénérescence des spermatoctytes pachytènes dans les testicules. Les résultats observés dans l'appareil génital de rattes ayant reçu 500 mg/kg/jour pendant 3 jours incluaient une nécrose de cellules individuelles dans les follicules ovariens.

Croissance osseuse :

Un ralentissement de l'ostéogenèse dans les os longs en croissance a été observé chez des rats immatures après l'administration de 150 mg/kg/jour une fois par jour pendant 28 jours (soit environ 7 fois l'exposition clinique chez l'Homme d'après l'ASC). Les autres toxicités susceptibles de concerner les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez des animaux juvéniles.

Phototoxicité :

Les résultats d'une étude de phototoxicité *in vitro* montrent que le crizotinib peut être potentiellement phototoxique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crizotinib 250 mg :

Contenu de la gélule : dioxyde de silice colloïdale, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule opaque rose : gélatine, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer rouge (E172).
Encre d'impression : gomme laque, propylène glycol, solution d'ammoniaque forte, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

Crizotinib 200 mg

Contenu de la gélule : dioxyde de silice colloïdale, cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : enveloppe de la gélule opaque, de couleur blanche : gélatine et dioxyde de titane (E171) ; enveloppe de la gélule opaque rose : gélatine, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer rouge (E172).

Encre d'impression : gomme laque, propylène glycol, solution d'ammoniaque forte, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre 15°C et 30°C

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de polyéthylène de haute densité (HDPE) contenant 60 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

PFIZER

23 – 25 avenue du Dr Lannelongue

75014 PARIS

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

Crizotinib 250 mg, gélules : 589303-7

Crizotinib 200 mg, gélules : 589302-0

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

<{JJ / MM / AAAA}> <{JJ mois AAAA}>

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

*