



# CRIZOTINIB

Xalkori®

Juin 2019

Outil élaboré dans le cadre du groupe de travail « pratiques médicales et pharmaceutiques »

## Thérapie ciblée orale

**Inhibiteur du récepteur à activité Tyrosine Kinase ALK** (Anaplastic Lymphoma Kinase).

Le Crizotinib est également un inhibiteur de l'activité TK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), du ROS1 (c-ros).

Traitement en monothérapie du **cancer du poumon non à petites cellules, ALK positif, avancé**, en 1<sup>ère</sup> ligne ou après un traitement antérieur.  
Traitement en monothérapie du **cancer du poumon non à petites cellules, ROS1 positif, avancé**.

Les tumeurs ALK+ répondent très faiblement aux anti-EGFR (gefitinib/erlotinib).  
Tout patient atteint d'un CPNPC ALK+ doit recevoir un ITK-ALK à un moment de son traitement.

## POSOLOGIE - ADMINISTRATION - PRESCRIPTION - DISPENSATION

- 250 mg matin et soir
- traitement en continu
- posologie à adapter selon tolérance (200 mg matin et soir)
- gélule à avaler entière
- pendant ou en dehors des repas

- Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou compétents en cancérologie
- Disponible dans les officines de ville
- Ne pas déconditionner (y compris PDA)

**En cas d'oubli ou de vomissements :** Si la prochaine dose est prévue dans plus de 6 heures, prendre la dose oubliée dès que le patient s'en rend compte., si la prochaine dose est prévue dans les 6 heures, ne pas prendre la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

## SURVEILLANCE - CONTRE INDICATIONS

- NFS selon la clinique
- Bilan hépatique (ASAT, ALAT, Bilirubine totale) : 2 fois/mois pdt 2 mois puis 1 fois/mois
- Surveillance de la fonction rénale
- Surveillance de la fonction cardiaque (Insuffisance cardiaque et allongement espace QT)

### Contre-indiqué chez :

- Insuffisant hépatique sévère
- Grossesse et allaitement
- Enfant et jeune adulte <18 ans

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

### Avec les inducteurs puissants (non sélectifs)

- Anticonvulsivants :** carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone
- Anti-infectieux :** rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, ritonavir, griséofulvine
- Autres :** corticoïdes à fortes doses, millepertuis, tabac, alcool (en prise chronique)

### Avec les inhibiteurs puissants (CYP 3A4)

- Antihypertenseurs et antiarythmiques** : amiodarone, diltiazem, vérapamil
- **Antifongiques azolés :** fluconazole, itraconazole, kétonazole, posaconazole, voriconazole
- **Antibiotiques macrolides :** clarithromycine, téliithromycine, erythromycine (sauf spiramycine)
- **Antirétroviraux inhibiteurs de protéase :** ritonavir, lopinavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir
- **Alimentaires :** jus de pamplemousse, réglisse

### -Avec les médicaments allongeant l'intervalle QT ou induisant des torsades de pointe :

Quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol (antiarythmiques), méthadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotiques

### -Avec les médicaments bradycardisants :

vérapamil, diltiazem, bêtabloquants, clonidine, digoxine, méfloquine, anticholinestérases, pilocarpine

-**Autres :** digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine, raltégravir, irinotécan, metformine, morphine, naloxone, alfentanil, dérivés ergot de seigle, sirolimus, tacrolimus, ciclosporine, contraceptifs oraux



Cette liste d'interactions n'est pas exhaustive. Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> et sur les BDD agréées HAS (Thériaque, Claude Bernard, Vidal ...)

**Une fiche conseils dédiée à la prévention des effets indésirables est jointe à cette fiche pro. Elle est destinée aux patients et pourra être remise et commentée lors de la consultation ou de la dispensation.**

| <b>Effets indésirables</b><br>(fréquence décroissante)  | <b>Conduite à tenir</b><br>(par le professionnel de santé)   | <b>Fréquence des grades 3 et 4</b> |
|---|--|------------------------------------|
| <b>OPHTALMIQUES</b><br>Troubles de la vision : flash, éblouissement, diplopie<br>Souvent dans les 15 premiers jours du traitement | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contacter l'oncologue de référence</li> <li>- Régression spontanée dans la plupart des cas</li> <li>- Contacter l'ophtalmologiste en cas d'aggravation ou de persistance des symptômes</li> </ul>   | <1%                                |
| <b>DIGESTIFS</b><br>Nausées, Vomissements   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- A prendre pendant le repas pour éviter les nausées</li> <li>- Traitement antiémétique symptomatique et réhydratation</li> <li>- Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé) : évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain</li> </ul>   | <1%                                |
| <b>DIGESTIFS</b><br>Diarrhée<br>(4 à 6 selles liquides / jour)  | <p><b>En l'absence de retentissement sur l'état général :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-&gt; Réhydrater le patient, manger des petites quantités</li> <li>-&gt; Lopéramide 2mg : 2gel après la 1ère selle liquide puis 1gel après chaque selle liquide</li> <li>-&gt; Racécadotril 1gel 4x/j</li> <li>-&gt; Diosmectite 1 sachet 3x/j, à distance (2h) du Crizotinib</li> </ul> <p><b>Si retentissement sur l'état général</b> (vomissements, syndrome fébrile associé) : évaluer le niveau de gravité</p> | <1%                                |
| <b>OEDEMES PERIPHERIQUES (bilatéraux)</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eliminer la phlébite</li> <li>- Orienter le patient vers son oncologue</li> </ul>   | 0%                                 |
| <b>HEPATIQUES et PANCREATIQUES</b><br>Augmentation des Transaminases, Cytolyse, Ictère  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Surveiller la lipase</li> <li>- Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique</li> <li>- Vérifier l'absence d'Interactions Médicamenteuses</li> </ul>   | 2 à 5%                             |
| <b>HEMATOLOGIQUES</b><br>Neutropénie, Lymphopénie   | Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique  | <1 à 7%                            |
| <b>AFFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX :</b><br>Neuropathie   | Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique  | <1 %                               |
| <b>CUTANES</b><br>Sécheresse, rash, rash acnéiforme,  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Photoprotection</li> <li>- Utilisation quotidienne d'un syndet et d'une crème émolliente (par ex: Glycérol/Vaseline/Paraffine)</li> <li>- Traitement du rash acnéiforme par corticoïde local (visage y compris)</li> <li>- Traitement éventuel par cyclines en renforçant dans ce cas les mesures de photoprotection</li> </ul>   | 0%                                 |
| <b>CARDIAQUES</b><br>Bradycardie, Insuffisance cardiaque, Allongement espace QT   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Signes d'alerte : Dyspnée, oedème, prise de poids rapide</li> <li>- Bilan cardiaque : NT-ProBNP, CPK, CK-MB, Troponines</li> <li>- Attention aux Béta-bloquants et Interactions médicamenteuses</li> <li>- Avis cardiologique (ECG + Angioscintigraphie, ...)</li> </ul>  | 0,5 %<br>dont 38% issue fatale     |
| <b>RESPIRATOIRES</b><br>Pneumopathie interstitielle   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etiologie possible : Pneumopathie interstitielle</li> <li>- Tableau clinique : dyspnée majorée, toux sèche</li> <li>- Contacter l'oncologue de référence</li> <li>- Scan du thorax si dyspnée aggravée en début de traitement + <b>suspension du traitement</b></li> </ul>  | 1%                                 |
| <b>ASTHENIE</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechercher Hypotestostéronémie</li> <li>- Bonne hygiène de vie et exercices physiques adaptés</li> </ul>  |                                    |
| <b>RENAUX</b><br>Kystes rénaux  | Surveillance échographique et scannographique  | <1%                                |



## CRIZOTINIB

Xalkori®

Juin 2019

## Comment prendre mon traitement ?

Votre traitement doit être pris **deux fois par jour** (matin et soir) pendant ou en dehors des repas, environ à la même heure.

Les gélules doivent être avalées **entières** avec un verre d'eau, sans être dissoutes, mâchées ou ouvertes.



## RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES



Ne pas laisser vos médicaments à la portée des enfants.



Ce traitement ne peut être pris lors d'une grossesse ou de l'allaitement.



Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement. En cas de doute, parlez-en à votre médecin.



Pour les hommes urinez en position assise.



Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.



Il est déconseillé de manger ou boire du pamplemousse lors du traitement.



Le traitement peut entraîner des troubles sexuels. Parlez-en à votre médecin ou à l'équipe soignante.



Lors du traitement, il est fortement conseillé d'utiliser une protection solaire à haut indice UV.



Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.



Lavez-vous les mains régulièrement, surtout avant chaque repas pour limiter les risques d'infections.



Ne manipulez pas ce médicament directement avec les doigts, portez des gants.



La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée.

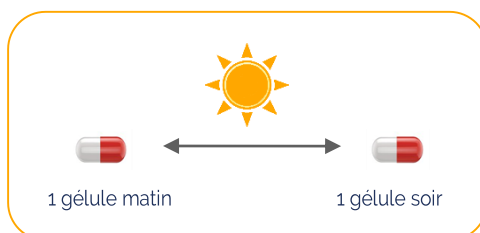


Ce traitement peut interagir avec d'autres produits, plantes ou tisanes. Évitez l'automédication.



En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous traitement.

## SCHEMA D'ADMINISTRATION



## En cas d'oubli ou de vomissements, que dois-je faire ?

- Si la prochaine dose est prévue dans plus de 6 heures, prenez la dose oubliée dès que vous vous en rendez compte.
- Si la prochaine dose est prévue dans les 6 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

## PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES POSSIBLES



### Diarrhée

Se manifeste par une élimination fréquente de selles molles ou liquides, au moins 3 épisodes par jour. Cela peut s'accompagner de douleurs abdominales.

#### COMMENT PREVENIR ?

- Limitez la consommation de boisson contenant de la caféine ou du guarana
- Evitez les fruits, les légumes crus, les laitages, les aliments gras et épicés
- Privilégiez une alimentation pauvre en fibres : riz blanc, pâtes, pommes

#### QUE FAIRE ?

- Buvez 2 litres par jour mais en petite quantité : thé, eau, boissons gazeuses
- En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez votre médecin qui vous prescrira un traitement adapté.



### Jaunisse

#### QUE FAIRE ?

- Bilan biologique urgent (foie)



### Neutropénie / Risque d'infection

Les signes d'infection sont liés à la diminution du nombre de globules blancs dans le sang (neutropénie). Ils se manifestent par de la fièvre, des frissons, une toux, des maux de gorge, des brûlures urinaires, etc.

#### COMMENT PREVENIR ?

- Ayez une bonne hygiène corporelle
- Limitez le contact avec des personnes malades ou contagieuses
- Lavez-vous fréquemment les mains
- Désinfectez soigneusement toute plaie éventuelle

#### QUE FAIRE ?

- Contrôlez votre température si vous vous sentez fébrile et prévenez votre médecin traitant si votre température dépasse 38°C



### Neuropathie périphérique et paresthésie

Se manifeste par des fourmillements ou engourdissement des doigts et des orteils, spasmes au niveau de la bouche

#### COMMENT PREVENIR ?

- Protégez-vous du froid, lavez-vous les mains à l'eau chaude
- Evitez de porter des chaussures trop serrées
- Effectuez des massages avec une crème hydratante au niveau des mains et des pieds
- Buvez et mangez à température ambiante ou chaude
- Préservez une bonne hygiène buccale, utilisez une brosse à dent

#### QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, vous devez le signaler à votre médecin



### Fatigue

#### COMMENT PREVENIR ?

- Privilégiez les activités qui vous font plaisir.
- Continuez vos activités quotidiennes tout en vous aménageant des pauses dans la journée
- Relaxez-vous autant que possible (sieste)

#### QUE FAIRE ?

- Demandez de l'aide si besoin à votre entourage, à l'assistante sociale, à votre mutuelle, à l'équipe soignante : des aides sont possibles.
- Si vous avez des troubles du sommeil, parlez-en à votre médecin traitant



### Troubles cardiaques

Se manifeste par des douleurs thoraciques, des palpitations, une gêne à la marche, un essoufflement et une fatigabilité inhabituelle, des œdèmes des membres inférieurs

#### COMMENT PREVENIR ?

- Une surveillance de la fonction cardiaque est réalisée via une échographie cardiaque avant le traitement et ensuite tous les 3 mois

#### QUE FAIRE ?

- En cas d'apparitions des signes évoqués plus haut, contactez immédiatement votre médecin



### Troubles visuels

Se manifeste par des flashes visuels, un éblouissement, une vision double

#### QUE FAIRE ?

- Prudence lors de la conduite automobile
- En cas de persistance des signes, contactez votre médecin



### Nausées / Vomissements

#### COMMENT PREVENIR ?

- Mangez lentement dans le calme, ce qui vous fait plaisir et en petites quantités mais fréquemment. Essayez de nouveaux aliments.
- N'hésitez pas à fractionner vos repas : collation, goûter...
- Evitez les aliments gras, frits, épicés difficiles à digérer, limitez la consommation d'alcool.
- Privilégiez les aliments tièdes, froids ou moins odorants.
- Buvez peu pendant les repas et répartissez vos prises de boisson au cours de la journée.

#### QUE FAIRE ?

- Si vous vomissez, rincez-vous la bouche et attendez une heure ou deux avant de manger.
- Un médicament anti-vomissements peut vous être prescrit par votre médecin.
- Si les vomissements persistent malgré le traitement, n'hésitez pas à prévenir votre médecin traitant
- Le fait de sucer des bonbons mentholés peut permettre de soulager les nausées
- Evitez la position allongée
- En cas de vomissements, continuez à prendre votre traitement normalement.



### Œdèmes périphériques

Se manifestent par des gonflements, des tiraillements, des lourdeurs des membres, ...

#### COMMENT PREVENIR ?

- Evitez les vêtements trop serrés
- Maintenez une alimentation faible en sel
- Evitez le piétinement, les talons et les bains chauds

#### QUE FAIRE ?

- En cas d'apparition des signes évoqués, surélevez vos jambes et passez un peu d'eau froide sur vos jambes. En parler au médecin ou au pharmacien qui pourra conseiller un traitement adapté.
- En cas de prise de poids, consultez votre médecin traitant



### Sécheresse et Rash cutané

Sécheresse de la peau se manifestant par des démangeaisons, des crevasses, la peau qui pèle, etc.

Se manifeste par une éruption ressemblant à de l'acné au niveau du visage et/ou de la partie supérieure du corps qui apparaît 1 à 3 semaines après le début du traitement. Peut être associé à des démangeaisons ou rougeur et/ou sécheresse cutanée importante ainsi qu'à des fissures sur le bout des doigts et au niveau des talons

#### COMMENT PREVENIR ?

- Utilisez des produits sans savon pour la toilette
- Hydratez votre peau avec des crèmes émollientes
- Préférez un maquillage sans parfum, hypoallergénique, spécial peau sensible
- Evitez le rasage et l'épilation

#### QUE FAIRE ?

- En cas de persistance des signes évoqués plus haut, contactez immédiatement votre médecin



Fréquents



Occasionnels

Cette liste n'est pas exhaustive. Les effets indésirables ne sont pas systématiques et peuvent varier dans leur intensité.

Les conseils apportés ici peuvent vous aider à prévenir ou limiter l'apparition de ces effets.

EN CAS DE PERSISTANCE DE L'UN DE CES EFFETS INDESIRABLES CONSULTEZ VOTRE MEDECIN OU EQUIPE SOIGNANTE