

**ANNEXE je**

**RÉSUMÉ DE PRODUIT  
CARACTÉRISTIQUES**

**1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

CRIZOFRA 200 mg gélules

CRIZOFRA 250 mg dur dur gélules

**2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION**

CRIZOFRA 200 mg dur dur gélules

Chaque dur dur capsule contient. contient 200 mg de crizotinib.

CRIZOFRA 250 mg dur dur gélules

Chaque gélule contient 250 mg de

crizotinib.Pour le complet liste.liste de

excipients, voir voir section.section

6.1.

**3. CLINIQUE PARTICULIERS****3.1 Thérapeutique les indications**

CRIZOFRA comme monothérapie est indication pour:

- Le traitement de première intention des adultes atteints d'un lymphome anaplasique kinase (ALK) positif avancé non petit cellule.cellule poumon cancer.cancer (CPNPC)

- Le traitement des adultes atteints d'un lymphome anaplasique kinase (ALK) positif préalablement traité avancé. avancé non petit cellule. cellule poumon cancer. cancer (CPNPC)
- Le traitement. traitement de adultes avec ROS1-positif avancé. avancé non petit cellule. cellule poumon cancer. cancer (CPNPC)
- Le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  à  $< 18$  ans) atteints d'une infection systémique en rechute ou réfractaire. anaplasique lymphome kinase (ALK)-positif anaplasique grand. grand cellule. cellule lymphome (ALCL)
- Le traitement des patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  à  $< 18$  ans) atteints de maladies récurrentes ou réfractaires. lymphome anaplasique kinase (ALK) positif myofibroblastique inflammatoire non résécable tumeur (IMT)

### 3.2 Posologie et méthode. méthode de administration

Le traitement par CRIZOFRA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation de anticancéreux médicinal. médicinal des produits.

#### ALK et ROS1 test. test

Un test précis et validé pour ALK ou ROS1 est nécessaire pour la sélection des patients pour traitement. traitement avec CRIZOFRA (voir section. section 5.1 pour informations. informations sur analyses utilisé. utilisé imprimer le clinique. clinique études).

## Crizotinib 200 mg &amp; Crizotinib 250 mg

CPNPC ALK-positif, CPNPC ROS1-positif, ALCL ALK-positif ou statut IMT ALK-positif doit être établi avant le début du traitement par crizotinib.

L'évaluation doit être effectuée par laboratoires avec manifestation compétence imprimer le spécifique. spécifique la technologie. la technologie être. être utilisé (voir section. section 4.4).

Posologie

*Adulte patients. patients avec ALK-positif ou ROS1-positif avancé. avancé CPNPC*  
Le schéma posologique recommandé du crizotinib est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour). continuellement.

*Pédiatrique patients. patients avec ALK-positif LAGC ou ALK-positif MIT*

La posologie recommandée de crizotinib pour les patients pédiatriques atteints d'ALCL ou d'IMT est de 280 mg/m<sup>2</sup> par voie orale. deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. La dose initiale recommandée Le calendrier du crizotinib chez les patients pédiatriques en fonction de la surface corporelle (BSA) est présenté dans le tableau 1. Si nécessaire, obtenez la dose souhaitée en combinant différentes concentrations de gélules de crizotinib. Pédiatrique patients. patients devrait. devrait beige évalué pour leur capacité. capacité grand avaler. avaler intact. intact gélules avant prescrire crizotinib.

Administrateur crizotinib grand pédiatrique patients. patients sous adulte surveillance.

Tableau d'abord fournit. fournit pédiatrique dosage de crizotinib pour patients. patients OMS sont capable. capable grand avaler. avaler intact. intact gélules.

**Tableau 1. Pédiatrique les patients: Crizotinib départ posologie. posologie**

Corps Surface Zone (BSA) *	Dose (Deux fois Tous les jours)	Total Tous les jours Dose
0,60 – 0,80 m <sup>2</sup>	200 mg (1×200 mg capsule)	400 mg
0,81 – 1,16 m <sup>2</sup>	250 mg (1×250 mg capsule)	500 mg
1.17 – 1,51 m <sup>2</sup>	400 mg	800 mg

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

	(2x200 mg capsule)	
1,52 – 1,69 m <sup>2</sup>	450 mg (1x200 mg capsule + 1x250 mg capsule)	900 mg
≥1,70 m <sup>2</sup> -	500 mg (2x250 mg capsule)	1000 mg

\* Le recommandé posologie pour patients. patients avec un BSA moins. moins charbon 0,60 m<sup>2</sup> a pas a été établi.

*Dose ajustements*

Dosage interruption et/ou dose. dose réduction. réduction couture beige requis. obligatoire basé. basé sur individuel sécurité et tolérance.

Adulte patients. patients avec ALK-positif ou ROS1-positif avancé. avancé CPNPC  
 Chez 1 722 patients adultes traités par crizotinib atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 3 %) associés aux interruptions de traitement étaient une neutropénie, des transaminases élevées, des vomissements et des nausées. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 3 %) associées à des réductions de dose étaient des transaminases élevées et une neutropénie. Si réduction de dose est nécessaire pour les patients traités par crizotinib 250 mg par voie orale deux fois par jour, puis la dose de crizotinib devrait. devrait beige réduit. réduit comme ci-dessous.

- D'abord dose. dose réduction: CRIZOFRA 200 mg pris oralement deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement
- Deuxième dose. dose réduction: CRIZOFRA 250mg pris oralement une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement
- En permanence cesser si incapable. incapable grand tolérance CRIZOFRA 250 mg pris oralement une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement

Des directives de réduction de dose pour les toxicités hématologiques et non hématologiques sont fournies dans Tableaux 2 et 3. Pour les patients traités avec une dose de crizotinib inférieure à 250 mg deux fois par jour, alors Théo Doi le dose. dose réduction. réduction directives. fourni. fourni imprimer les tables 2 et 3 par conséquent.

**Tableau 2 adultes les patients: CRIZOFRA dose. dose**

**modification.modification – hématologique toxicités <sup>a,b</sup>**

<b>CTCAEc - Grade</b>	<b>CRIZOFRA traitement.traitement</b>
Grade 3	Retenir jusqu'à récupération. récupération grand Grade ≤ 2, alors reprendre. reprendre à le Pareil pareil dose.dose calendrier de calendrier
Grade 4	Retenir jusqu'à récupération. récupération grand Grade ≤ 2, alors reprendre. reprendre à le suivant inférieur dose <sup>d,e</sup>

- a. Sauf lymphopénie (sauf si associé. associé avec clinique.clinique événements, par exemple. opportuniste infections).
- b. Pour patients. patients OMS développer neutropénie et la leucopénie, voir voir aussi sections 4.4 et 4.8.
- c. National Cancer Institut (NCI) Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements
- d. En cas de récurrence, le traitement doit être suspendu jusqu'à retour à un grade ≤ 2, puis le traitement doit être repris à 250mg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement. CRIZOFRA doit être en permanence cessé en cas de plus loin. plus loin Niveau 4 récurrence.
- e. Pour les patients traités par 250 mg une fois par jour ou dont la dose a été réduite à 200 mg une fois par jour, arrêté pendant évaluation.

**Tableau 3. Adultes les patients: CRIZOFRA dose.dose**

**modification.modification – non hématologique toxicités**

<b>CTCAEa - Grade</b>	<b>CRIZOFRA traitement.traitement</b>
Alanine de 3e ou 4e année aminotransférase (ALT) ou Aspartate aminotransférase (AST) élévation. élévation avec Grade ≤ d'abord total. total bilirubine	Suspendre jusqu'au retour au grade ≤ 1 ou au niveau de référence, puis reprendre à 250 mg une fois par jour et augmenter à 200 mg deux fois quotidiennement. quotidiennement si concernant toléré <sup>b,c</sup>

<p>Grade 2, 3 ou 4 ALT ou AST élévation. élévation avec concurrent Grade 2,3 ou 4 élévation de la bilirubine totale (en le absence de cholestase ou hémolyse)</p>	<p>En permanence cesser</p>
<p>Maladie pulmonaire interstitielle de tout grade (PID)/pneumopathie</p>	<p>Suspendre si une PID/pneumonite est suspectée et si unecesser si traitement - lié PID/pneumopathie est diagnostiqué <sup>d</sup></p>
<p>Grade 3 QTc prolongement</p>	<p>Retenir jusqu'à récupération. récupération grand Grade ≤ d'abord, vérifier et si nécessaire. nécessaire correct. correct les électrolytes, alors reprendre. reprendre à le suivant inférieur dose <sup>b, c</sup></p>
<p>Grade 4 QTc prolongement</p>	<p>En permanence cesser</p>
<p>Grade 2, 3 Bradycardie <sup>d,e</sup>  Symptomatique, peut être grave et sévère médicalement significatif, médical intervention intervention indication</p>	<p>Retenir jusqu'à récupération. récupération grand Grade ≤ d'abord ou grand coeur coeur taux. taux 60 ou au-dessus de</p> <p>Évaluer les médicaments connus pour provoquer bradycardie, comme Bien comme anti-hypertenseur médicinal. médicinal des produits</p> <p>Si le médicament contributeur est identifié et interrompu, ou sa dose est ajustée, reprendre au précédent dose. dose sur récupération. récupération grand Grade ≤ d'abord ou grand coeur coeur taux. taux 60 ou au-dessus de</p> <p>Si aucun médicament contributif n'est identifié, ou si contribue en même temps médicinal. médicinal des produits</p>

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

	ne sont pas interrompus ni la dose modifiée, reprendre à dose réduite dose <sup>c</sup> sur récupération. récupération grand Grade ≤ d'abord ou grand coeur coeur taux. taux 60 ou au-dessus de
Grade 4 Bradycardie <sup>d,e,f</sup>  Conséquences potentiellement mortelles, urgent intervention intervention indication	Arrêter définitivement s'il n'y a aucun facteur contributif médicamenteux. médicament produit est identifié  Si le médicament contributeur est identifié et cesser ou c'est dose. dose est ajusté, reprendre. reprendre à 250 mg une fois. une fois quotidiennement <sup>c</sup> sur récupération. récupération grand Grade ≤ d'abord ou grand coeur coeur taux. taux 60 ou au-dessus de, avec fréquent surveillance surveillance
oculaire de grade 4 (visuel perte)	Cesser pendant évaluation. de sévère. sévère vision. vision perte. perte

- a. National Cancer Institut (NCI) Commun Terminologie Critères pour Négatif Événements
- b. CRIZOFRA doit être arrêté définitivement en cas de nouvelle récurrence de grade ≥ 3.  
Voir rubrique 4.4 et 4.8.
- c. Pour les patients traités par 250 mg une fois par jour ou dont la dose a été réduite à 250 mg une fois par jour, arrêter pendant évaluation.
- d. Voir sections 4.4 et 4.8.
- e. Coeur taux. taux moins. moins charbon 60 battements. battements par minute minute (bpm).
- f. En permanence cesser pour récurrence.

Pédiatrique patients. patients avec ALK-positif LAGC ou ALK-positif MIT  
Si une réduction de dose est nécessaire pour les patients traités à la dose initiale recommandée, alors la dose de CRIZOFRA devrait. devrait être réduite. réduite comme montré imprimer Tableau 4.

**Tableau 4. Pédiatrique les patients: Recommandé CRIZOFRA dose.dose réductions**

Corps Surface Zone (BSA)	D'abord Dose Réduction		Deuxième Dose Réduction	
	Dos e	Total quotidien Dose	Dos e	Total Tous les jours Dose
0,60 – 0,80 m <sup>2</sup>	250mg Une fois quotidie nnement · quotidie nnement	250 mg	En permanence cesser	
0,81 – 1,16 m <sup>2</sup>	200 mg Deux fois quotidien nement. quotidien nement	400 mg	250mg Une fois tous les jours *	250 mg
1.17 – 1,51 m <sup>2</sup>	250mg Deux fois quotidien nement. quotidien nement	500 mg	200 mg Deux fois tous les jours *	400 mg
≥1,52 m <sup>2</sup> -	400 mg Deux fois quotidien nement. quotidien nement	800 mg	250mg Deux fois tous les jours *	500 mg

\* En permanence cesser imprimer patients. patients OMS sont incapable. incapable grand tolérance crizotinib après 2 dose.dose réductions.

Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques les patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif ou d'IMT ALK-positif sont présentés dans les tableaux 5 et 6, respectivement.

**Tableau 5. Patients pédiatriques : modification posologique de CRIZOFRA en raison d'effets indésirables hématologiques**

**réactions.réactions**

<b>CTCAEa - Grade</b>	<b>CRIZOFRA Dosage</b>
<b>Absolu Neutrophile Compter (FACILITER)</b>	
Nombre de neutrophiles de grade 4 diminué	<p>Première occurrence : suspendre jusqu'au retour au grade <math>\leq 2</math>, puis reprendre. reprendre à le suivant inférieur posologie.</p> <p>Deuxième occurrence:                      Arrêt définitif en cas de récurrence compliquée de fièvre neutropénie ou infection.                      Pour la neutropénie non compliquée de grade 4, soit de façon permanente cesser, ou retenir jusqu'à récupération. récupération grand Grade <math>\leq 2</math>, alors reprendre. reprendre à le suivant inférieur posologie. <sup>b</sup></p>
<b>Plaquettes Compter</b>	
Le nombre de plaquettes de grade 3 a diminué (avec concurrent saignement)	Suspendre jusqu'au rétablissement au grade $\leq 2$ , puis reprendre en même temps posologie.
Grade 4 plaquette compter. compter diminué	Suspendre jusqu'au retour au grade $\leq 2$ , puis reprendre au cours suivant inférieur posologie. En permanence cesser pour récurrence.
<b>Anémie</b>	
Grade 3	Suspendre jusqu'au rétablissement au grade $\leq 2$ , puis reprendre en même temps posologie.
Grade 4	Suspendre jusqu'au retour au grade $\leq 2$ , puis reprendre au cours suivant inférieur posologie. En permanence cesser pour récurrence.

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

- a. Note basée sur les critères de terminologie communs du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE), version 4.0.
- b. Continuer définitivement le traitement chez les patients incapables de tolérer CRIZOFRA après 2 réductions de dose, à moins que sinon indiqué dans le tableau 4.

Il est recommandé de surveiller une formule sanguine complète, y compris une numération différentielle, chaque semaine pendant la première mois de traitement, puis au moins une fois par mois, avec une surveillance plus fréquente si grade 3 ou 4 inhabituel, fièvre, ou infection se produire.

**Tableau 6. Patients pédiatriques : modification posologique de CRIZOFRA en cas d'effets indésirables non hématologiques réactions.**

<b>CTCAEa - Grade</b>	<b>CRIZOFRA Dosage</b>
Élévation de l'ALT ou de l'AST de grade 3 ou 4 avec Grade ≤1 total. total bilirubine	Suspendre jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis reprendre à suivant inférieur dose.
Élévation de l'ALT ou de l'AST de grade 2, 3 ou 4 avec bilirubine totale concomitante de grade 2, 3 ou 4 élévation. élévation (imprimer le absence de cholestase ou hémolyse)	En permanence cesser.
Poumon interstitiel lié au médicament, tout grade maladie/pneumopathie	En permanence cesser.
Grade 3 QTc prolongement	Retenir jusqu'à récupération. récupération grand ligne de base. ou grand un QTc moins.moins

	charbon 481 MS. alors reprendre. reprendre à suivant inférieure posologie.
Grade 4 QTc prolongement	En permanence cesser.
Grade 2, 3 Bradycardie <sup>b</sup>  Symptomatique, peut être grave et médicalement significatif, médical. médical intervention intervention indication	Suspendre jusqu'au rétablissement d'une fréquence cardiaque au repos selon grand le les patients âge.âge (basé sur le 2,5e <sup>percentile</sup> par normes spécifiques à l'âge) comme suit :d'abord gros <2 années: 91 battements par minute ou au-dessus de 2 grand 3 années: 82 bpm ou au-dessus de 4 grand 5 années: 72 bpm ou au-dessus de 6 grand 8 années: soixante-quatre bpm ou au-dessus de >8 années: 60 bpm ou au-dessus de
<b>CTCAEa - Grade</b>	<b>CRIZOFRA Dosage</b>
Grade 4 Bradycardie <sup>b,c</sup>  Conséquences potentiellement mortelles, urgentes intervention intervention indication	Arrêter définitivement si aucune contribution en même temps médicament. médicament. médicament est identifié.  Si un médicament concomitant contribuant est identifié et interrompu, ou sa dose est ajustée, reprendre à le deuxième niveau de réduction de dose dans le tableau <sup>4c</sup> après récupération à un grade ≤ 1 ou aux critères de fréquence cardiaque répertorié pour la gestion des symptômes ou des

	<p>symptômes graves, médicalement significatif.significatif bradycardie, avec fréquent surveillance.</p>
<p>Grade 3 Nausée Apport oral insuffisant pendant plus de 3 jours,médical. médical intervention intervention requis.obligatoire</p>	<p>Grade 3 (malgré maximum.maximum médical. médical thérapie): Attendre jusqu'à résolution, puis reprendre au prochain inférieur dose.dose niveau. <sup>d</sup></p>
<p>Grade 3, 4 Vomissement Plus de 6 épisodes en 24 heures pour plus plus de 3 jours, intervention médicale requise, c'est à dire, tube se nourrir. se nourrir ou hospitalisation; conséquences potentiellement mortelles, urgent intervention intervention indication</p>	<p>Grade 3 ou 4 (malgré un traitement médical maximal) : Attendre jusqu'à résolution, puis reprendre au prochain inférieur dose.dose niveau. <sup>d</sup></p>
<p>Grade 3, 4 Diarrhée Augmentation de 7 selles ou plus par jour au cours référence, incontinence, hospitalisation indiquer; mettant la vie en danger conséquences urgent intervention intervention indication</p>	<p>Grade 3 ou 4 (malgré un traitement médical maximal) : Attendre jusqu'à résolution, puis reprendre au prochain inférieur dose.dose niveau. <sup>d</sup></p>
<p>Grade 1 (symptômes légers), 2 (modérés les symptômes affectent la capacité à performer Approprié pour l'âge activités.activités de quotidiennement. quotidiennement vie) Oculaire désordre. désordre</p>	<p>Grade 1 ou 2 : Surveillez les symptômes et signalez tout symptômes à un ophtalmologiste. Considérez la dose réduction.réduction pour Grade 2 visuel troubles.</p>

Grade 3, 4 Trouble oculaire (perte visuelle, marqué diminuer imprimer vision)	Grade 3 ou 4 : Retenir en attente évaluation. de perte visuelle sévère. Arrêter définitivement, si non autre cause. cause trouvé. trouvé sur évaluation.
-------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

- Note basée sur les critères de terminologie communs du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE), version 4.0.
- Repos coeur coeur taux. taux moins.moins charbon le 2,5ème centile. centile par spécifique à l'âge normes.
- En permanence cesser pour récurrence.
- Continuer définitivement le traitement chez les patients incapables de tolérer le crizotinib après 2 réductions de dose, à moins que sinon indiqué dans le tableau 4.

### *Hépatique déficience*

Le crizotinib est largement métabolisé dans le foie. Le traitement par crizotinib doit être administré avec prudence imprimer patients. patients avec hépatique déficience (voir les tables 3 et 6, et sections 4.4, 4.8 et 5.2).

Ajustements pour adulte patients. patients avec ALK-positif ou ROS1-positif avancé.avancé CPNPC

D'après la classification du National Cancer Institute (NCI), aucun ajustement de la dose initiale du crizotinib n'est nécessaire.recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère (soit AST > Limite supérieure de la normale ( LSN) et bilirubine totale  $\leq$  LSN ou tout AST et bilirubine totale > LSN mais  $\leq 1,5 \times$  LSN). Le départ crizotinib dose.dose pour patients. patients avec modéré.modéré hépatique déficience (n'importe lequel AST et total. total bilirubine >  $1,5 \times$  LSN et  $\leq 3 \times$  LSN) est recommandé à 200 mg deux fois par jour. Le départ La dose de crizotinib chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (toute ASAT et bilirubine totale >  $3 \times$  LSN) est dell est recommandé de prendre 250 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2). Adaptation posologique du crizotinib en fonction Enfant - Pugh classification a pas a été étudié. étudié imprimer patients. patients avec hépatique déficience.

Ajustements pour pédiatrique patients. patients avec ALK-positif LAGC ou ALK-

positif MIT

Les ajustements pour les patients pédiatriques sont basés sur l'étude clinique menée chez des patients adultes (voir paragraphe 5.2). Aucun ajustement de la dose initiale du crizotinib n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. déficience (soit AST >ULN et total. total bilirubine  $\leq$ ULN ou n'importe quel. n'importe quel AST et total. total bilirubine >ULN mais  $\leq 1,5 \times$  LSN). La dose initiale recommandée de crizotinib chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (toute ASAT et bilirubine totale >  $1,5 \times$  LSN et  $\leq 3 \times$  LSN) est la première réduction de dose basée sur la surface corporelle, comme indiqué dans le tableau 4. La dose initiale recommandée de crizotinib chez les patients atteints de l'insuffisance hépatique (tout ASAT et bilirubine totale >  $3 \times$  LSN) est la deuxième réduction de dose basée sur BSA comme montré imprimer Tableau 4.

#### *Rénal déficience*

Ajustements pour les patients adultes atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif Non départ dose. dose ajustement est recommandé pour patients. patients avec doux. doux ( $60 \leq$  clairance de la créatinine [ $CL_{cr}$ ] < 90 mL/min) ou modérée ( $30 \leq CL_{cr} < 60$  mL/min) rénale déficience, puisque l'analyse pharmacocinétique de population n'indique aucun changement significatif imprimer état stable crizotinib exposition. exposition imprimer ces patients. Crizotinib plasma. concentré couture beige augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ( $CL_{cr} < 30$  mL/min). La dose initiale de crizotinib doit être ajusté à 250 mg par voie orale une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère non nécessitant une dialyse péritonéale ou une hémodialyse. La dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg deux fois par jour en fonction sur individuel sécurité et tolérance après à moins 4 semaines semaines de traitement. traitement (voir sections 4.4 et 5.2).

Ajustements pour pédiatrique patients. patients avec ALK-positif LAGC ou ALK-

positif MIT

Les ajustements pour les patients pédiatriques sont basés sur les informations recueillies chez les patients adultes (voir rubrique 5.2). Non départ dose.dose ajustement est nécessaire. nécessaire pour patients. patients avec doux. doux (60 ≤ clairance de la créatinine [CL<sub>cr</sub>] <90 mL/min) ou modérée (30 ≤ CL<sub>cr</sub> <60 mL/min) insuffisance rénale calculé à l'aide de l'équation de Schwartz. La dose initiale recommandée de crizotinib chez les patients atteintsune insuffisance rénale sévère (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) ne nécessitant pas de dialyse est la deuxième réduction de dose basée sur sur la BSA, comme indiqué dans le tableau 4. La dose peut être augmentée jusqu'à la première réduction de dose en fonction de la BSA, comme indiqué dans le tableau 4. montré imprimer Tableau 4 et sur individuel sécurité et tolérance après à moins 4 semaines semaines de traitement.

*Âgé*

Non départ dose.dose ajustement est requis.obligatoire (voir sections 5.1 et 5.2).

*Pédiatrique population.population*

L'innocuité et l'efficacité du crizotinib chez les patients pédiatriques ALK-positifs ou ROS1-positifsCPNPC ne pas avoir a été établi. Non données. données sont disponible disponible.

La sécurité et l'efficacité du crizotinib ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une rechute ou ALCL systémique ALK-positif réfractaire âgé de 3 à <18 ans ou avec un ALCL non résécable, récurrent ou IMT ALK-positif réfractaire de 2 à <18 ans. Aucune donnée de sécurité ou d'efficacité n'est disponible pour traitement par crizotinib chez les patients pédiatriques ALCL ALK-positifs âgés de moins de 3 ans ou ALK-positifs Patients pédiatriques IMT âgés de moins de 2 ans. Les patients pédiatriques

doivent être évalués pour leur capacité à avaler les gélules intactes avant de prescrire du crizotinib. Patients pédiatriques (âgés de  $\geq 6$  à  $< 18$  ans) qui sont capable. capable grand avaler. avaler intact. intact crizotinib gélules peut. peut beige traité avec crizotinib.

### Méthode de administration

Les gélules doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasées, dissoutes, ou ouvert. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture. Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse doivent être évités car il peut augmenter la concentration plasmatique du crizotinib ; St. Le millepertuis doit être évité car il peut diminuer crizotinib plasma. concentration.concentration (voir section.section 4.5).

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient ou le soignant s'en souvient, à moins que ce ne soit le cas. moins.moins charbon 6 heures jusqu'à le suivant dose, imprimer lequel cas. cas le patiente. patiente devrait. devrait pas prendre le manqué dose.

Les patients devrait. devrait pas prendre 2 doses.doses à le Pareil pareil temps temps grand faire en haut pour un manqué dose.

*Pédiatrique patients. patients avec ALK-positif LAGC ou ALK-positif MIT*  
L'utilisation d'antiémétiques avant et pendant le traitement par crizotinib est recommandée pour prévenir les nausées.et vomissements pour les patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif ou d'IMT ALK-positif. Standard antiémétique et antidiarrhéique agents.agents sont recommandé grand gérer gastro-intestinal toxicités. Soins de soutien tels que l'hydratation intraveineuse ou orale, la supplémentation en électrolytes et la nutrition soutien sont recommandé comme concernant indication (voir section.section 4.4).

### **3.3 Contre-indications**

Hypersensibilité grand crizotinib ou grand n'importe quel. n'importe quel de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.

### **3.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utiliser**

#### Évaluation de ALK et ROS1 statut.statut

Lors de l'évaluation du statut ALK ou ROS1 d'un patient, il est important qu'un outil bien validé et robuste méthodologie est choisi grand éviter. éviter FAUX négatif ou FAUX positif déterminations.

#### Hépatotoxicité

d' origine médicamenteuse (y compris des cas d'issue fatale chez des patients adultes) a été rapportée dans patients traités par crizotinib au cours des études cliniques (voir rubrique 4.8). Tests de la fonction hépatique, notamment L'ALT, l'AST et la bilirubine totale doivent être surveillés une fois par semaine pendant les 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois et selon les indications de l'analyse, avec des tests répétés plus fréquents pour les niveaux 2, 3 ou 4 élévations. Pour patients. patients OMS développer transaminases les élévations, voir voir section.section 4.2.

#### Interstitiel poumon maladie/pneumopathie

Une maladie pulmonaire interstitielle (MPI)/pneumonite grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir chez les patients. traité par crizotinib. Les patients présentant des symptômes pulmonaires évocateurs d'une PID/pneumonite doivent être surveillé. Le traitement par crizotinib doit être interrompu en cas de suspicion de PID/pneumopathie. Médicament induit

L'ILD/pneumonite doit être envisagée dans le diagnostic différentiel des patients présentant un type d'ILD. conditions telles que : pneumopathie, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumopathie interstitielle pneumopathie, fibrose pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), alvéolite, poumon infection, pneumonie, œdème pulmonaire, maladie pulmonaire obstructive chronique, épanchement pleural, pneumonie d'aspiration, bronchite, bronchiolite oblitérante et bronchectasie. Autres causes potentielles Les cas de PID/pneumopathie doivent être arrêtés, et le crizotinib doit être arrêté définitivement chez les patients. diagnostiqué avec lié au traitement PID/pneumopathie (voir sections 4.2 et 4.8).

#### QT intervalle. intervalle prolongement

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé dans les études cliniques chez des patients traités par crizotinib (voir sections 4.8 et 5.2) lequel peut conduire à un risque augmenté de troubles du rythme ventriculaire tachyarythmies (par exemple, *Torsade de Pointes*) ou mort subite. Les bénéfices et les risques potentiels du crizotinib doivent être considérés avant le début de la thérapie. Les patients avec une bradycardie préexistante, une histoire de syncope ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, qui prennent des antiarythmiques ou d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante et/ou perturbations électrolytiques. Le crizotinib doit être administré avec prudence chez ces patients et périodiquement. une surveillance des électrocardiogrammes (ECG), des électrolytes et de la fonction rénale est nécessaire. Lors de l'utilisation du crizotinib, l'ECG et les électrolytes (par exemple, calcium, magnésium, potassium) doivent être obtenus aussi près que possible avant la première dose et une surveillance périodique avec

des ECG et des électrolytes est recommandée, notamment en début de traitement en cas de vomissements, de diarrhée, de déshydratation ou d'insuffisance rénale fonction. Corrigez les électrolytes si nécessaire. Si QTc augmente de manière supérieure ou égale à 60 ms à partir de au départ mais l'intervalle QTc est < 500 msec, le crizotinib doit être suspendu et l'avis d'un cardiologue doit être rose. Si l'intervalle QTc augmente jusqu'à être supérieur ou égal à 500 msec, l'avis d'un cardiologue doit être immédiatement rose. Pour patients. patients OMS développer allongement de l'intervalle QTc, voir voir sections 4.2, 4.8 et 5.2.

### Bradycardie

Une bradycardie toutes causes confondues a été rapportée dans les études cliniques chez 13 % des patients adultes atteints d'ALK-positif.ou ROS1-positif CPNPC et imprinter 17% de pédiatrique patients. patients avec ALK-positif LAGC ou IMT ALK-positif traité par crizotinib. Bradycardie symptomatique (p. ex. syncope, étourdissements, hypotension) peuvent survenir chez les patients recevant du crizotinib. Le plein effet du crizotinib sur la réduction de la fréquence cardiaque peut ne se développer que plusieurs semaines après le début du traitement. Évitez d'utiliser le crizotinib dans association avec d'autres agents bradycardiques (par exemple, bêtabloquants, canaux calciques non dihydropyridine) bloqueurs tels que le vérapamil et le diltiazem, la clonidine, la digoxine) dans la mesure du possible, en raison de la risque accru de symptômes de bradycardie. Surveillez régulièrement votre fréquence cardiaque et votre tension artérielle. Dose aucune modification n'est requise en cas de bradycardie asymptomatique. Pour la prise en charge des patients qui développer des symptômes de bradycardie, voir les sections Modification de la dose et Effets indésirables (voir sections 4.2 et 4.8).

### Cardiaque échec

Dans les études cliniques avec le crizotinib et pendant la surveillance post-commercialisation chez les patients adultes, des menaçant ou mortel. fatal négatif réactions. réactions de cardiaque. cardiaque échec étaient signalé (voir section. section 4.8).

Les patients avec ou sans troubles cardiaques préexistants, recevant du crizotinib, doivent être surveillés pour symptômes et symptômes de coeur coeur échec (dyspnée, œdème, rapide. rapide poids. poids gain. gain depuis fluide. fluide rétention).

L'interruption du traitement, la réduction de la dose ou l'arrêt doivent être considérés comme appropriés si de tels symptômes sont observés.

### Neutropénie et leucopénie

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, Grade 3 ou 4 neutropénie a a été très commun signalé (douzième%). Imprimer clinique. clinique études avec crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif ou d'IMT ALK-positif, une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée. été très fréquemment signalées (68 %). Une leucopénie de grade 3 ou 4 a été fréquemment rapportée (3 %) patients atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif et très fréquent (24 %) chez les patients pédiatriques ALCL ALK-positif ou IMT ALK-positif (voir rubrique 4.8). Moins de 0,5 % des patients adultes atteints Un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif a présenté une neutropénie fébrile dans les études cliniques avec crizotinib. Chez les patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif ou d'IMT ALK-positif, fébrile Une neutropénie a été fréquemment

rapportée chez un patient (2,4 %). Formule sanguine complète comprenant Le nombre différentiel de globules blancs doit être surveillé au fur et à mesure de l'analyse, avec des répéter. répéter test. test si Grade 3 ou 4 irrégularités sont observé, ou si fièvre ou infection se produit. se produit (voir paragraphe 4.2).

### Gastro-intestinal

#### performance

Dans les études cliniques avec le crizotinib, des événements de perforations gastro-intestinales ont été rapportés. Il y avait rapports. rapports de mortel. fatal cas. cas de gastro-intestinal performance pendant post-commercialisation utiliser de crizotinib (voir section.section 4.8).

Le crizotinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un risque de perforation gastro-intestinale (par exemple, antécédents de diverticulite, de métastases au tractus gastro-intestinal, d'utilisation concomitante de médicaments à reconnu risque de gastro-intestinal perforation).

Le crizotinib doit être arrêté chez les patients présentant une perforation gastro-intestinale. Les patients devraient être informé des premiers signes de perforations gastro-intestinales et être conseillé de consulter rapidement en cas de de occurrence.

#### Rénal effets

Une augmentation de la créatinine sanguine et une diminution de la clairance

de la créatinine ont été observées chez des patients en clinique. études avec le crizotinib. Une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë ont été rapportées chez des patients traités par crizotinib dans les études cliniques et après la commercialisation. Cas avec issue fatale, cas requis une hémodialyse et des cas d'hyperkaliémie de grade 4 ont également été observés chez des patients adultes. Suivi de patients. patients pour rénal. rénal fonction à ligne de base. et pendant thérapie avec crizotinib est recommandé, avec une attention particulière doit être accordée aux personnes présentant des facteurs de risque ou des antécédents d'insuffisance rénale (voir section. section 4.8).

### Rénal déficience

Si les patients présentent une insuffisance rénale sévère ne nécessitant pas de dialyse péritonéale ou d'hémodialyse, la dose de crizotinib devrait. devrait être ajusté (voir sections 4.2 et 5.2).

### Visuel effets

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif (N = 1 722), une anomalie du champ visuel de grade 4 avec perte visuelle a été rapportée chez 4 (0,2 %) patients. Optique atrophie et optique nerf. nerf désordre. désordre avoir a été signalé comme potentiel. les causes. les causes de visuel perte.

Imprimer clinique. clinique études avec crizotinib imprimer pédiatrique patients. patients avec soit. soit imprimer ALK-positif LAGC ou ALK-positif IMT, des troubles visuels sont survenus chez 25 de 41 (61%) pédiatrique patients (voir paragraphe 4.8).

Pour les patients pédiatriques atteints d'ALCL ou d'IMT, un examen ophtalmologique de base doit être effectué. avant de commencer le crizotinib. Un examen ophtalmologique de suivi, y compris un examen de la rétine, est

recommandé dans le mois suivant le début du crizotinib, tous les 3 mois par la suite, et lors de tout nouveau symptôme visuels. Les professionnels de la santé doivent informer les patients et les soignants des symptômes de toxicité oculaire et risque potentiel de perte visuelle. Pour les troubles de la vision de grade 2, les symptômes doivent être surveillé et signalé à un ophtalmologiste en envisageant une réduction de dose. Le crizotinib devrait être suspendu en attendant l'évaluation de tout trouble oculaire de grade 3 ou 4, et le crizotinib doit être arrêté définitivement en cas de perte visuelle sévère de grade 3 ou 4, à moins qu'une autre cause ne soit identifiée (voir section.section 4.2 Tableau 6).

Chez tout patient présentant une nouvelle apparition d'une perte visuelle sévère (meilleure acuité visuelle corrigée inférieure à 6/60 dans un ou des deux yeux), le traitement par crizotinib doit être arrêté (voir rubrique 4.2). Évaluation ophtalmologique comprenant l'acuité visuelle la mieux corrigée, les photographies rétiniennes, les champs visuels et la cohérence optique CT (OCT) et autres évaluations, le cas échéant, en cas d'apparition d'une perte visuelle et pour d'autres les symptômes visuels justifiés doivent être effectués (voir rubriques 4.2 et 4.8). Il y a informations insuffisantes pour caractériser les risques de reprise du crizotinib chez les patients qui développent symptômes visuels ou perte visuelle. La décision de reprendre le crizotinib doit tenir compte du bénéfice potentiel contre contre gros risques le patiente. patiente.

Une évaluation ophtalmologique est recommandée si le trouble de la vision persiste ou s'aggrave (voir paragraphe 4.8).

### Photosensibilité

Une photosensibilité a été rapportée chez des patients traités par CRIZOFRA

(voir rubrique 4.8). Les patients devraient être Il est conseillé d'éviter une exposition prolongée au soleil pendant le traitement par CRIZOFRA et, à l'extérieur, de prendre des protections. mesures (par exemple, utilisez de protecteur. protecteur vêtements. et/ou crème solaire).

### Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de crizotinib avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou avec des inhibiteurs forts et modérés CYP3A4 inducteurs devrait. devrait être évité (voir section.section 4.5).

L'utilisation concomitante du crizotinib avec des substrats du CYP3A4 ayant des indices thérapeutiques étroits doit être évité (voir section 4.5). Évitez d'utiliser le crizotinib en association avec d'autres agents bradycardiques, médicamenteux. médicamenteux des produits qui sont connus. connus grand prolonger. prolonger QT intervalle. intervalle et/ou antiarythmiques (voir section.section 4.4  
QT intervalle. intervalle extension, Bradycardie, et section.section 4.5).

### Drogue-alimentaire interaction.interaction

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par crizotinib (voir rubriques 4.2).et 4.5).

### Non-adénocarcinome histoire

Des informations limitées sont disponibles chez les patients atteints de CPNPC ALK-positif et ROS1-positif avec non-adénocarcinome histoire, y compris squameux cellule.cellule carcinome (CSC) (voir section.section 5.1).

### Diététique sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule de 200 mg ou 250 mg, soit est grand ivre de « sans sodium ».

#### Pédiatrique population.population

##### *Gastro-intestinal toxicité.*

Le crizotinib peut provoquer de graves toxicités gastro-intestinales chez les patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif ou IMT ALK-positif. Chez les patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif ou d'IMT ALK-positif, vomissement et diarrhée s'est produit. s'est produit imprimer 95% et 85%, respectivement.

L'utilisation d'antiémétiques avant et pendant le traitement par crizotinib est recommandée pour prévenir les nausées et des vomissements. Des agents antiémétiques et antidiarrhéiques standards sont recommandés pour gérer gastro-intestinal toxicités. Si pédiatrique patients. patients développer Grade 3 nausée. nausée durable. durable 3 jours jours ou Diarrhée ou vomissements de grade 3 ou 4 malgré un traitement médical maximal, il est recommandé de suspendre crizotinib jusqu'à résolution, puis reprise du crizotinib à la dose immédiatement inférieure. Soins de soutien Tels que l'hydratation, la supplémentation en électrolytes et le soutien nutritionnel sont fortement recommandés. indication (voir section.section 4.2).

### **3.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction**

#### Pharmacocinétique interactions

*Agents que couture augmenter. augmenter crizotinib plasma. concentré*

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

L'administration concomitante de crizotinib avec de puissants inhibiteurs du CYP3A devrait augmenter le taux plasmatique de crizotinib concentré.

Coadministration d'une dose orale unique de 150 mg de crizotinib en présence de le kétoconazole (200 mg deux fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A, entraîne une augmentation du crizotinib exposition systémique, avec zone de crizotinib - sous - la - courbe de concentration plasmatique en fonction du temps à partir du temps zéro à l'infini ( $ASC_{inf}$ ) et les valeurs de concentration plasmatique maximale observée ( $C_{max}$ ) qui étaient environ 3,2 fois et 1,4 fois, respectivement, ceux vu. vu quand crizotinib était administré seul.

Coadministration de doses répétées de crizotinib (250 mg une fois par jour) avec des doses répétées de l'itraconazole (200 mg une fois par jour), un puissant inhibiteur du CYP3A, entraîne une augmentation du crizotinib l' $ASC_{tau}$  et la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre, qui étaient respectivement environ 1,6 fois et 1,3 fois supérieures à celles observées quand crizotinib était administré seul.

Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (y compris, mais sans s'y limiter, l'atazanavir, ritonavir, cobicistat, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, clarithromycine, la télithromycine et l'érythromycine) doivent être évitées. Quel que soit le bénéfice potentiel pour le patient l'emporte sur les risques, auquel cas les patients doivent être étroitement surveillés pour déceler les événements indésirables liés au crizotinib. (voir paragraphe 4.4).

Les simulations pharmacocinétiques physiologiques (PBPK) prévoient une augmentation de 17 % du crizotinib état stable  $AUC$  après traitement. traitement avec le modéré. modéré CYP3A des inhibiteurs, diltiazem ou vérapamil. La prudence est donc recommandée en cas de co-administration de crizotinib avec des CYP3A inhibiteurs.

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib et doivent être évités (voir sections 4.2 et 4.4).

*Agents que coadministration diminuer crizotinib plasma. concentré*

Coadministration de doses répétées de crizotinib (250 mg deux fois par jour) avec des doses répétées de la rifampicine (600 mg une fois par jour), un puissant inducteur du CYP3A4, entraîne une réduction de 84 % et 79 % de l'ASC<sub>tau</sub> et la C<sub>max</sub> du crizotinib à l'état d'équilibre, respectivement, par rapport à l'époque où le crizotinib était administré seul. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs du CYP3A, y compris, mais sans s'y limiter, la carbamazépine, phénobarbital, la phénytoïne, la rifampicine, et St. Jean moût, devrait être évitée (voir section 4.4).

L'effet d'un inducteur modéré, notamment l'éfavirenz ou la rifabutine, n'est pas clair. Établi ; donc, leur combinaison avec crizotinib devrait être évitée (voir section 4.4).

*Coadministration avec médicaments. médicaments des produits qui augmentent le pH gastrique.*

La solubilité aqueuse du crizotinib dépend du pH, un pH faible (acide) entraînant une solubilité. Administration d'une dose unique de 250 mg de crizotinib après un traitement par l'ésooméprazole 40 mg une fois par jour pendant 5 jours entraîne une diminution d'environ 10 % de l'exposition totale au crizotinib (ASC<sub>inf</sub>) et aucun changement dans l'exposition maximale (C<sub>max</sub>) ; l'ampleur du changement dans l'exposition totale n'était pas déraisonnable et significatif. Par conséquent, aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire lorsque le crizotinib est administré. co-administré avec des agents qui augmentent le pH gastrique (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les bloqueurs H<sub>2</sub> ou antiacides).

*Agents dont plasma. concentré couture beige modifié par crizotinib*

Après 28 jours d'administration de crizotinib à raison de 250 mg deux fois par jour chez des patients cancéreux, l'administration orale L'ASC<sub>inf</sub> du midazolam était 3,7 fois supérieure à celle observée lorsque le midazolam était administré seul, suggère que le crizotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A. Par conséquent, la co-administration du crizotinib avec Substrats du CYP3A ayant des indices thérapeutiques étroits, y compris, mais sans s'y limiter, l'alfentanil, le cisapride, la cyclosporine, les dérivés de l'ergot de seigle, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus doivent être évités (voir section 4.4). Si l'association est nécessaire, une surveillance clinique étroite doit être exercée.

*in vitro* indiquent que le crizotinib est un inhibiteur du CYP2B6. Par conséquent, le crizotinib pourrait avoir le potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont métabolisés par CYP2B6 (par exemple, le bupropion, l'éfavirenz).

*in vitro* sur des hépatocytes humains indiquent que le crizotinib peut induire le récepteur prégénane X (PXR)- et constitutif androstan récepteur (CAR)-réglementé enzymes (par exemple, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1). Cependant, aucune induction n'a été observée *in vivo* lorsque le crizotinib a été administré co-administré avec le midazolam, substrat de la sonde CYP3A. Il convient d'être prudent dans l'administration de crizotinib en combinaison avec des médicaments métabolisés par ces enzymes. Il convient de noter que l'efficacité de l'administration concomitante de contraceptifs oraux peut être réduite.

*in vitro* indiquent que le crizotinib est un faible inhibiteur de la glucuronosyltransférase (UGT)1A1 et UGT2B7. Par conséquent, le crizotinib pourrait potentiellement augmenter les concentrations

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont métabolisés dominant par UGT1A1 (par exemple, le raltégravir, irinotécan) ou UGT2B7 (par exemple, morphine, naloxone).

D'après une étude *in vitro*, le crizotinib devrait inhiber la P-gp intestinale. Par conséquent, l'administration du crizotinib avec des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (par exemple, digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) peuvent augmenter leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique étroite est recommandé quand crizotinib est administré avec ces médicinaux.

Le crizotinib est un inhibiteur d'OCT1 et d'OCT2 *in vitro*. Par conséquent, le crizotinib pourrait potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont des substrats de l'OCT1 ou 2OCT (par exemple, metformine, procaïnamide).

#### Pharmacodynamique interactions

Dans les études cliniques, un allongement de l'intervalle QT a été observé avec le crizotinib. Par conséquent, l'utilisation concomitante du crizotinib avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments capables de induire *des torsades de pointes* (p. ex. classe IA [quinidine, disopyramide] ou classe III [p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide], méthadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotiques, etc.) doivent être soigneusement étudié. Une surveillance de l'intervalle QT doit être effectuée en cas de combinaisons de tels médicaments (voir sections 4.2 et 4.4).

Une bradycardie a été rapportée au cours d'études cliniques ; Par conséquent, utilisez le crizotinib avec prudence en raison de risque de bradycardie excessif. Utilisez le crizotinib avec prudence en raison de risque de bradycardie excessif quand utilisé en combinaison avec d'autres agents bradycardiques (par exemple, inhibiteurs calciques non dihydropyridines tels que le vérapamil et le diltiazem, bêtabloquants, clonidine, la guanfacine, la digoxine, la méfloquine, les anticholinestérases, pilocarpine) (voir sections 4.2 et 4.4).

### **3.6 La fertilité, grossesse et lactation**

#### Femmes de maternité potentiel.

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent CRIZOFRA.

### La contraception imprimer mâles et les femelles

Des méthodes contraceptives adéquates doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après terminer thérapie (voir section.section 4.5).

### Grossesse

CRIZOFRA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les études chez les animaux ont montré reproductif. reproductif toxicité. (voir section.section 5.3).

Il n'existe aucune donnée chez les femmes enceintes utilisant le crizotinib. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la mère nécessite un traitement. Les femmes enceintes, ou les patientes tombant enceintes pendant qu'elles recevaient du crizotinib, ou les patients de sexe masculin traités comme partenaires d'une femme enceinte femmes, devrait. devrait beige appliqué de le potentiel. danger grand le fœtus.

### Allaitement maternel

On ne sait pas si le crizotinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. En raison de l'risque potentiel pour le nourrisson, il faut conseiller aux mères d'éviter d'allaiter pendant qu'elles reçoivent CRIZOFRA (voir section 5.3).

### La fertilité

D'après des résultats non cliniques relatifs à l'innocuité, la fertilité masculine et féminine peut être compromise par le traitement. avec CRIZOFRA (voir

rubrique 5.3). Les hommes et les femmes devraient demander conseil sur la préservation de la fertilité avant traitement.

### **3.7 Effets sur capacité. capacité grand conduire. conduire et utiliser machines. machines**

CRIZOFRA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut faire preuve de prudence quand conduire. conduire ou en fonctionnement. en fonctionnement machines. machines comme patients. patients couture expérience.expérience symptôme. symptôme bradycardie (par exemple, syncope, étourdissements, hypotension), troubles de la vision ou fatigue pendant le traitement par CRIZOFRA (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8) .

### **3.8 Indésirable effets**

Résumé de le sécurité profil.profil imprimer adulte patients. patients avec ALK-positif ou ROS1-positif avancé.avancé CPNPC

Les données décrites ci-dessous exposent CRIZOFRA chez 1 669 patients présentant un stade avancé ALK-positif.CPNPC ayant participé à 2 études randomisées de phase 3 (études 1007 et 1014) et à 2 études à un seul groupe (études 1001 et 1005) et chez 53 patients atteints d'un CPNPC avancé ROS1-positif qui ont participé à l'étude 1001 à un seul groupe, portant sur un total de 1 722 patients (voir rubrique 5.1). Ces patients a reçu une dose orale initiale de 250 mg prise deux fois par jour en continu. Dans l'étude 1014, la médiane la durée du traitement à l'étude était de 47 semaines pour les patients du bras crizotinib (N = 171) ; la médiane la durée du traitement était de 23 semaines pour les patients qui sont passés du groupe chimiothérapie au groupe recevoir crizotinib traitement.traitement (N=109). Imprimer Étude 1007, le médiane.



Le tableau 7 présente les effets indésirables rapportés chez 1 722 patients avec ALK-positif ou CPNPC avancé ROS1-positif ayant reçu du crizotinib dans le cadre de 2 études randomisées de phase 3 (1007 et 1014) et 2 à un bras clinique. clinique études (1001 et 1005) (voir section. section 5.1).

Les effets indésirables répertoriés dans le tableau 7 sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquence, défini selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présenté imprimer commande. commande de décroissant gravité.

Tableau 7. Négatif réactions. réactions signalé imprimer crizotinib clinique. clinique études (N = 1 722)

<b>Système organe classe. classe</b>	<b>Très commun. commun</b>	<b>Commun</b>	<b>Rare</b>
<b>Sang et lymphatique système. système troubles. troubles</b>	Neutropénie <sup>a</sup> (22%) Anémie <sup>b</sup> (15%) Leucopénie <sup>c</sup> (15%)		
<b>Métabolisme et nutrition. alimentation troubles. troubles</b>	Diminution de l'appétit (30%)	Hypophosphatémie (6%)	
<b>Système nerveux troubles. troubles</b>	Neuropathie <sup>d</sup> (25%) Dysgueusie (21%)		
<b>Œil troubles. troubles</b>	Vision trouble <sup>e</sup> (63%)		

<b>Cardiaque troubles. troubles</b>	Vertiges <sup>f</sup> (26%) Bradycardie <sup>g</sup> (13%)	Insuffisance cardiaque <sup>h</sup> (1%) Électrocardiogramme QT prolongé (4%) Syncope (3%)	
<b>Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles. troubles</b>		Maladie pulmonaire interstitielle <sup>i</sup> (3%)	
<b>Gastro-intestinal troubles. troubles</b>	Vomissement (51%) Diarrhée (54%) Nausée (57%) Constipation (43%) Douleur abdominale <sup>j</sup> (21%)	Œsophagite <sup>k</sup> (2%) Dyspepsie (8%)	Gastro-intestinal perforation <sup>l</sup> (< d'abord%)
<b>Hépatobiliaire troubles. troubles</b>	Élevé transaminases <sup>m</sup> (32%)	Sang alcalin phosphatase augmenté. augmenté (7%)	Défaillance hépatique (< d'abord%)
<b>Peau et tissu sous-cutané troubles. troubles</b>	Eruption cutanée (13%)		Photosensibilité (< d'abord%)
<b>Rénal et urinaire troubles. troubles</b>		Kyste rénal <sup>n</sup> (3%) Créatinine sanguine augmenté <sup>o</sup> (8%)	Rénal aigu échec (< d'abord%) Rénal échec (< d'abord%)
<b>Troubles généraux et administration</b>	Œdème <sup>p</sup> (47%) Fatigue (30%)		

site conditions.			
<b>Enquêtes</b>		Testostérone sanguine diminution <sup>de q</sup> (2%)	Créatine sanguine phosphokinase augmenté. augmenté (< d'abord%)*

Les termes d'événements qui représentent le même concept médical ou la même condition médicale ont été regroupés et signalés comme un seul effet indésirable du médicament dans le tableau 7. Termes effectivement rapportés dans l'étude jusqu'à la date limite de collecte des données et contribuant grand le pertinent médicaments indésirables les réactions sont indication dans parenthèses, comme énumérés ci-dessous.

\* Créatine phosphokinase était pas un standard laboratoire kiêm TRA imprimer le crizotinib clinique. clinique essais.

- a. Neutropénie (Fébrile neutropénie, Neutropénie, Neutrophile compter. compter diminué).
- b. Anémie (Anémie, Hémoglobine diminué, Hypochrome anémie).
- c. Leucopénie (Leucopénie, Blanc du sang. du sang cellule. cellule compter. compter diminué).
- d. Neuropathie (Brûlant sensation, Dysesthésie, Fourmillements, Démarche perturbation, perturbation Hyperesthésie, Hypoesthésie, Hypotonie, dysfonctionnement moteur, atrophie musculaire, faiblesse musculaire, névralgie, névrite, neuropathie périphérique, Neurotoxicité, Paresthésie, Neuropathie périphérique motrice, Neuropathie sensorimotrice périphérique, Neuropathie sensorielle périphérique, paralysie du nerf péronier, polyneuropathie, troubles sensoriels, brûlure cutanée sensation).
- e. Troubles de la vision (diplopie, vision auréole, photophobie, photopsie, vision floue, acuité visuelle réduite, vision luminosité, Déficience visuelle, Visuelle la persévérance, Vitreux flotteurs).
- f. Vertiges (Équilibre désordre Vertiges, Vertiges postural, Présyncope).
- g. Bradycardie (Bradycardie, Cœur taux. taux diminué, Sinus bradycardie).
- h. Insuffisance cardiaque (Insuffisance cardiaque, Insuffisance cardiaque congestive, Diminution de la fraction d'éjection, Ventricule gauche échec, Œdème pulmonaire). Dans les études cliniques (n = 1 722), 19 (1,1 %) patients traités par crizotinib ont présenté n'importe quel. n'importe quel la note. la note cardiaque. cardiaque échec, 8 (0,5%) patients avait Grade 3 ou 4, et 3 (0,2 %) patients avait mortel. fatal résultat.
- i. Interstitiel poumon maladie (Aigu respiratoire. respiratoire détresse. détresse syndrome,

## Crizotinib 200 mg &amp; Crizotinib 250 mg

- Alvéolite, Interstitiel poumon maladie, Pneumopathie).
- j. Douleur abdominale (Inconfort abdominal, Douleur abdominale, Douleur abdominale inférieure, Douleur abdominale supérieure, Abdominal tendresse).
- k. Œsophagite (Œsophagite, Oesophagien ulcère).
- l. Gastro-intestinal performance (Gastro-intestinal perforation, Intestinal perforation, Grand intestin. perforation).
- m. Élevé transaminases (Alanine aminotransférase augmenté, Aspartate aminotransférase augmenté, Augmentation du gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, fonction hépatique anormale, fonction hépatique kiếm TRA anormale, les transaminases ont augmenté).
- n. Rénal kyste. kyste (Rénal abcès, Rénal kyste, Rénal kyste. kyste hémorragie, Rénal kyste. kyste infection).
- o. Sang créatinine augmenté. augmenté (sang créatinine augmenté, créatinine rénal. rénal dégagement. dégagement diminué).
- p. Œdème (œdème du visage, œdème généralisé, gonflement local, œdème localisé, œdème, œdème périphérique, Périorbitaire œdème).
- q. Sang testostérone diminué (Sang testostérone diminué, Hypogonadisme, Secondaire hypogonadisme).

Résumé de le sécurité profil. profil imprimer pédiatrique patients. patients

La population analysée en matière d'innocuité pour 110 patients pédiatriques présentant tous les types de tumeurs (âgés de 1 à <18 ans), qui comprenait 41 patients atteints d'ALCL systémique ALK-positif en rechute ou réfractaire ou avec L'IMT ALK-positive non résécable, récurrente ou réfractaire est basée sur les patients ayant reçu du crizotinib. issus de 2 études à un seul groupe, l'étude 0912 (n = 36) et l'étude 1013 (n = 5). Dans l'étude 0912, les patients ont reçu crizotinib à un départ dose. dose de 100 mg/m<sup>2</sup>, 130 mg/m<sup>2</sup>, 165 mg/m<sup>2</sup>, 215 mg/m<sup>2</sup>, 280 mg/m<sup>2</sup>, ou 365 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour. Dans l'étude 1013, le crizotinib a été administré à une dose initiale de 250 mg deux fois. quotidiennement. quotidiennement. Là était un total. total population. population de 25 pédiatrique patients. patients avec ALK-positif LAGC depuis 3 grand <18 ans et 16 patients pédiatriques atteints d'IMT ALK-positif âgés de 2 à <18

ans. Expérience sur l'utilisation du crizotinib chez les patients pédiatriques dans les différents sous-groupes (âge, sexe et race) est limitée et ne permet pas de tirer des conclusions définitives. Les profils de sécurité ont été cohérent dans les sous-groupes d'âge, de sexe et de race, bien qu'il y ait de légères différences dans fréquences des effets indésirables au sein de chaque sous-groupe. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 80\%$ ) signalés dans tous les sous-groupes (âge, sexe et race) : taux élevés de transaminases, vomissements, neutropénie, nausée diarrhée et leucopénie. Le la plupart.la plupart fréquent sérieux.sérieux négatif réaction.réaction (90%) était neutropénie.

La durée médiane du traitement pour les patients pédiatriques atteints de tous types de tumeurs était de 2,8 mois. L'arrêt définitif du traitement en raison d'un événement indésirable est survenu chez 11 (10 %) patients. Des interruptions de traitement et des réductions de dose sont survenues respectivement chez 47 (43 %) et 15 (14 %). Le plus les effets indésirables fréquents ( $> 60\%$ ) étaient des transaminases élevées, des vomissements, une neutropénie, des nausées, diarrhée et leucopénie. Le la plupart.la plupart fréquent Grade 3 ou 4 négatif réactions.réactions ( $\geq 40\%$ ) était neutropénie.

La durée médiane du traitement pour les patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif était de 5,1 mois. L'arrêt définitif du traitement en raison d'un événement indésirable est survenu chez 1 patient (4 %). Onzedes 25 (44 %) patients atteints d'ALCL ALK-positif ont arrêté définitivement le traitement par crizotinib en raison de ayant ensuite une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Interruptions de dosage et dose des réductions sont survenues chez 17 (68 %) et 4 (16 %) patients, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents les réactions ( $\geq 80\%$ ) étaient la diarrhée, les vomissements, les transaminases élevées, la neutropénie, la leucopénie et nausée. nausée. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents ( $\geq 40\%$ ) étaient la neutropénie, la leucopénie et

lymphopénie.

La durée médiane du traitement des patients pédiatriques atteints d'IMT ALK-positif était de 21,8 mois. Permanent cesser depuis traitement. traitement exigible grand un négatif événement. événement s'est produit. s'est produit imprimer 4 (25%) patients.

Des interruptions de traitement et des réductions de dose sont survenues respectivement chez 12 (75 %) et 4 (25 %) patients. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 80\%$ ) étaient la neutropénie, les nausées et les vomissements. Le plus fréquent Grade 3 ou 4 négatif réaction. réaction ( $\geq 40\%$ ) était neutropénie.

Le profil de sécurité du crizotinib chez les patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif ou ALK-positif L'IMT était en général cohérent. cohérent avec que précédemment établi imprimer adultes avec ALK-positif ou CPNPC avancé ROS1-positif, avec quelques variations de fréquences. Effets indésirables de grade 3 ou 4 de neutropénie, la leucopénie, et diarrhée étaient signalé avec plus haut fréquence. fréquence (différence de  $\geq 10\%$ ) imprimer patients pédiatriques atteints d'ALCL ALK-positif ou d'IMT ALK-positif que chez les patients adultes atteints CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif. L'âge, les comorbidités et les conditions sous-jacentes sont des conditions différent. différent imprimer ces 2 populations, lequel pourrait. pourrait expliquer le différences imprimer le fréquences.

Les effets indésirables chez les patients pédiatriques de tous les types de tumeurs répertoriés dans le tableau 8 sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquences, définies selon la convention suivante : très commun. commun ( $\geq 1/10$ ); commun. commun ( $\geq 1/100$  grand  $<1/10$ ), rare ( $\geq 1/1\ 000$  grand  $<1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $<1/1\ 000$ ), très rare ( $<1/10\ 000$ ), fréquence

indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).  
données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquences, les effets  
indésirables sont présentés par ordre décroissant gravité.

**Tableau 8. Négatif réactions. réactions signalé imprimer pédiatrique patients.  
patients (N=110)**

Système organe classe. classe	Tous Tumeur Les types (N=110)	
	Très commun. commun	Commu n
<b>Sang et lymphatique système. système troubles. troubles</b>	Neutropénie <sup>a</sup> (71%) Leucopénie <sup>b</sup> (63%) Anémie <sup>c</sup> (52%) Thrombocytopénie <sup>d</sup> (21%)	
<b>Métabolisme et nutrition. alimentati on troubles. troubles</b>	Hypophosphatémie (30%) Diminué appétit (39%)	
<b>Nerveux système. système troubles. troubles</b>	Neuropathie <sup>e</sup> (26%) Dysgueusie (dix%)	
<b>Œil troubles. troubles</b>	Vision trouble <sup>f</sup> (44%)	
<b>Cardiaque troubles. troubles</b>	Bradycardie <sup>g</sup> (14%) Vertiges (16%)	Électrocardiogramme QT prolongé (4%)
<b>Gastro-intestinal troubles. troubles</b>	Vomissement (77%) Diarrhée (69%) Nausée (71%) Constipation (trente et un%) Dyspepsie (dix%) Abdominal douleur <sup>h</sup> (43%)	Œsophagite (4%)
<b>Hépatobiliaire troubles. troubles</b>	Élevé transaminases <sup>je</sup> (quatre- vingt sept%) Augmentation de la phosphatase alcaline sanguine (19%)	
<b>Peau et sous- cutané tissu. tissu</b>		Éruption cutanée (3%)

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

<b>troubles. troubles</b>		
<b>Rénal et urinaire. urinaire troubles. troubles</b>	Sang créatinine augmenté. augmenté (45%)	
<b>Général troubles. troubles etsite administratif conditions.</b>	Œdème <sup>j</sup> (20%) Fatigue (quarante-six%)	
	<b>Tous Tumeur</b>	
	<b>Les types</b> (N=110)	
<b>Système organe classe.classe</b>	<b>Très commun. commun</b>	<b>Commun</b>

Date de Date limite des données : 03 septembre 2019.

Les termes d'événements qui représentent le même concept médical ou la même condition médicale ont été regroupés et signalés sous forme de effet indésirable unique au médicament dans le tableau 8. Termes effectivement rapportés dans l'étude jusqu'à la date limite des données et contribue grand le pertinent négatif drogues. drogues réaction. réaction sont indication imprimer parenthèses, comme répertorié ci-dessous.

- a. Neutropénie (Fébrile neutropénie, Neutropénie, Neutrophile compter. compter diminué)
- b. Leucopénie (Leucopénie, Blanc du sang. du sang cellule.cellule compter. compter diminué)
- c. Anémie (anémie, anémie macrocytaire, anémie mégaloblastique, hémoglobine, hémoglobine réduite, Anémie hyperchromique, Anémie hypochrome, Anémie hypoplasique, Anémie microcytaire, Normochromenormocytaire anémie)
- d. Thrombocytopénie (Plaquette compter. compter diminué, Thrombocytopénie)
- e. Neuropathie (sensation de brûlure, troubles de la marche, faiblesse musculaire, paresthésie, troubles moteurs périphériques) neuropathie, Neuropathie sensorielle périphérique)
- f. Trouble de la vision (Photophobie, Photopsie, Vision floue, Acuité visuelle réduite, Déficience visuelle, Vitreux flotteurs)
- g. Bradycardie (Bradycardie, Sinus bradycardie)
- h. Douleur abdominale (Inconfort abdominal, Douleur abdominale, Douleur abdominale inférieure, Douleur abdominale supérieure, Abdominal tendresse)
- i. Transaminases élevées (augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, Gamma-glutamyltransférase augmenté)
- j. Œdème (Affronter œdème, Localisé œdème, Œdème périphérique, périphérique)

Périorbitaire œdème)

Bien que tous les effets indésirables identifiés dans la population adulte n'aient pas été observés en pratique clinique essais menés auprès de patients pédiatriques, les mêmes effets indésirables chez les patients adultes doivent être pris en compte pour patients pédiatriques. Les mêmes avertissements et précautions pour les patients adultes doivent également être pris en compte pour pédiatrique patients.

#### description de sélectionné. négatif réactions.réactions

##### *Hépatotoxicité*

Les patients devrait. devrait beige surveillé pour hépatotoxicité et géré. géré comme recommandé imprimer sections 4.2 et 4.4.

Adulte patients. patients avec CPNPC

Une hépatotoxicité d'origine médicamenteuse avec une issue fatale s'est produite chez 0,1 % des 1 722 patients adultes atteints d'un CPNPC. traités par crizotinib au cours des études cliniques. Élévations concomitantes de l'ALT et/ou de l'AST  $\geq 3 \times$  LSN et une bilirubine totale  $\geq 2 \times$  LSN sans élévation significative de la phosphatase alcaline ( $\leq 2 \times$  LSN) ont été observés. observé imprimer moins.moins charbon d'abord% patients. patients traité avec crizotinib.

Des augmentations jusqu'à des élévations d'ALT ou d'AST de grade 3 ou 4 ont été observées chez 187 (11 %) et 95 (6 %) des adultes. patients, respectivement. Dix-sept (1 %) patients ont nécessité un arrêt définitif du traitement associés à des transaminases élevées, suggère que ces événements étaient généralement contrôlés par modifications posologiques telles que définies dans le tableau 3 (voir rubrique 4.2). Dans l'étude randomisée de phase 3 1014, des augmentations jusqu'à des niveaux d'ALT ou d'AST de grade 3 ou 4 ont été observées chez 15 % et 8 % des patients recevant

crizotinib versus 2 % et 1 % des patients sous chimiothérapie. Dans l'étude randomisée de phase 3 1007, des augmentations jusqu'à des niveaux d'ALT ou d'AST de grade 3 ou 4 ont été observées chez 18 % et 9 % des patients recevant crizotinib et 5 % et < d'abord % de patients. patients recevoir chimiothérapie.

Les élévations des transaminases surviennent généralement au cours des 2 premiers mois de traitement. À travers les études avec crizotinib chez les patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif, délai médian d'apparition d'augmentation des transaminases de grade 1 ou 2 était de 23 jours. Délai médian jusqu'à l'apparition d'une augmentation de grade 3 ou 4 transaminases était 43 jours. jours.

Les élévations des transaminases de grade 3 et 4 étaient généralement réversibles après interruption du traitement. À travers études sur le crizotinib chez des patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif (N = 1 722), dose. dose réductions associé. associé avec transaminases élévations s'est produit. s'est produit imprimer 76 (4 %) patients.

Dix-sept (d'abord %) patients. patients requis. obligatoire permanent cesser depuis traitement. Pédiatrique patients. patients

Dans des études cliniques portant sur 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs traités par crizotinib, 70 % et 75 % des patients présentaient des augmentations d'AST et d'ALT, respectivement, avec des augmentations de grade 3 et 4 chez 7 % et 6 % de les patients, respectivement.

### *Gastro-intestinal effets*

Les soins de soutien doivent inclure l'utilisation de médicaments antiémétiques. Pour une assistance supplémentaire prendre soin. pour pédiatrique les patients, voir voir section. section 4.4.

Adulte patients. patients avec CPNPC

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

Les nausées (57 %), la diarrhée (54 %), les vomissements (51 %) et la constipation (43 %) étaient les plus courants. signalé toute causalité gastro-intestinal événements. événements imprimer adulte patients. patients avec soit. soit ALK-positif ou CPNPC ROS1-positif. La plupart des événements étaient de gravité légère à modérée. Délais médians d'apparition les nausées et les vomissements ont duré 3 jours et la fréquence de ces événements a diminué après 3 semaines de traitement. Les délais médians d'apparition de la diarrhée et de la constipation étaient respectivement de 13 et 17 jours. Soutien la prise en charge de la diarrhée et de la constipation doit inclure l'utilisation d'antidiarrhéiques et de laxatifs standards médicinal. médicinal des produits, respectivement.

Dans les études cliniques menées auprès de patients adultes atteints de CPNPC traités par crizotinib, des événements gastro-intestinaux des perforations ont été signalées. Des cas mortels de perforation gastro-intestinale ont été signalés au cours post-commercialisation utilisation du crizotinib (voir paragraphe 4.4).

#### Pédiatrique patients. patients

Dans les essais cliniques, vomissements (77 %), diarrhée (69 %), nausées (71 %), douleurs abdominales (43 %) et constipation (trente et un%) étaient le la plupart. la plupart fréquemment signalé toute causalité gastro-intestinal événements. événements imprimer 110 patients pédiatriques atteints de divers types de tumeurs traités par crizotinib. Pour les patients avec soit ALCL ALK-positif, soit ALK-positif IMT traité par crizotinib, vomissements (95%), diarrhée (85 %), les nausées (83 %), les douleurs abdominales (54 %) et la constipation (34 %) étaient les plus fréquentes. Des événements gastro-intestinaux toutes causes confondues ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Le crizotinib peut

provoquer de graves gastro-intestinal toxicités imprimer pédiatrique patients.  
patients avec LAGC ou MIT (voir section.section 4.4).

*QT intervalle. intervalle prolongement*

L'allongement de l'intervalle QT peut entraîner des arythmies et constitue un facteur de risque de mort subite. L'allongement de l'intervalle QT peut  
Manifestation violente sous forme de bradycardie, de vertiges et de syncope.  
Perturbations électrolytiques, déshydratation et la bradycardie peut encore  
augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc et donc une surveillance  
périodique de l'ECG et électrolyte.électrolyte les niveaux est recommandé  
imprimer patients. patients avec GI toxicité. (voir section.section 4.4).

Adulte patients. patients avec CPNPC

Dans les études menées auprès de patients adultes atteints d'un CPNPC avancé  
ALK-positif ou ROS1-positif, QTcF (QT corrigé par la méthode Fridericia)  $\geq$   
500 msec a été enregistré en 34 (2,1%) de 1619 patients. patients avec à  
moins 1 post-baseline Bilan ECG et un maximum.maximum augmenter de  
impression de base QTcF  $\geq$  60 msec a été observé chez 79 (5,0 %) des  
1 585 patients avec un ECG initial et au moins un ECG après l'inclusion.  
évaluation. Un électrocardiogramme de grade 3 ou 4, toutes causalités  
confondues, avec un allongement de l'intervalle QT a été rapporté chez 27  
patients (1,6 %).de 1722 patients. patients (voir articles 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2).  
Imprimer un à un bras ECG sous-étude imprimer adulte patients. patients (voir  
section.section 5.2) en utilisant aveugle manuel  
Mesures ECG 11 (21 %) patients ont présenté une augmentation de la valeur  
QTcF  $\geq$  30 à < 60 ms par rapport à la valeur initiale.et 1 (2 %) patient a  
présenté une augmentation de la valeur QTcF  $\geq$  60 ms par rapport à la valeur  
initiale. Aucun patient n'avait QTcF maximum  $\geq$  480 msec. L'analyse de  
tendance centrale indique que le changement moyen le plus important par  
rapport à la valeur initiale, le QTcF était de 12,3 ms (IC à 95 % 5,1-19,5 ms,

moyenne des moindres carrés [LS] d'après l'analyse de variance [ANOVA]) et s'est produite 6 heures après l'administration du cycle 2, jour 1. Toutes les limites supérieures de la IC à 90 % pour le LS signifient changer.changer depuis Référence imprimer QTcF à tous Faire du vélo 2 jours d'abord temps temps points.points étaient < 20 msec.

Pédiatrique patients. patients

Dans des études cliniques avec le crizotinib chez 110 patients pédiatriques présentant divers types de tumeurs, électrocardiogramme QT prolongé était signalé imprimer 4% de patients.

#### *Bradycardie*

L'utilisation de médicaments associés à la bradycardie doit être soigneusement évaluée. Les patients qui développent des symptômes de bradycardie doivent être pris en charge comme recommandé dans la rubrique Posologie.

Modification et Avertissements et Précautions sections (voir sections 4.2, 4.4 et 4.5).

Adulte patients. patients avec CPNPC

Dans les études avec le crizotinib chez des patients adultes présentant un stade avancé ALK-positif ou ROS1-positif CPNPC, une bradycardie toutes causes confondues a été observée chez 219 (13 %) des 1 722 patients traités par crizotinib. La plupart des événements étaient de gravité légère. Un total de 259 (16 %) sur 1 666 patients présentant au moins d'abord post-baseline vital. vital signe évaluation.évaluation avait un pouls. pouls taux. taux <50 battements par minute.

Pédiatrique patients. patients

Dans des études cliniques avec le crizotinib chez 110 patients pédiatriques présentant divers types de tumeurs, toutes causes confondues bradycardie était

signalé imprinter 14% de les patients, y compris Grade 3 bradycardie imprinter d'abord% de patients.

#### *Interstitiel poumon maladie/pneumopathie*

Les patients présentant des symptômes pulmonaires évocateurs d'une PID/pneumonie doivent être surveillés. Autre potentiel. les causes. les causes de PID/pneumopathie devrait. devrait beige exclu (voir sections 4.2 et 4.4).

Adulte patients. patients avec CPNPC

Une PID/pneumonite grave, potentiellement mortelle ou mortelle peut survenir chez les patients traités par crizotinib. À travers études imprinter adulte patients. patients avec soit ALK-positif ou ROS1-positif CPNPC (N = 1 722),

50 (3 %) patients traités par crizotinib présentaient une PPI toutes causes confondues, quel que soit leur grade, dont 18 (1 %) patients avec des patients de grade 3 ou 4 et 8 (< 1 %) avec des cas mortels. Selon un examen indépendant (IRC) des patients atteints d'un CPNPC ALK-positif (N = 1 669), 20 (1,2 %) patients avaient PID/pneumopathie, dont 10 (< 1 %) patients avec cas mortels. Ces cas surviennent généralement dans 3 mois mois après le initiation de traitement.

Pédiatrique patients. patients

Une PID/pneumonite a été rapportée dans des études cliniques avec le crizotinib chez des patients pédiatriques présentant divers symptômes. tumeur types. types imprinter d'abord patiente. patiente (d'abord%), lequel était Grade d'abord pneumopathie.

#### *Visuel effets*

Une évaluation ophtalmologique est recommandée si le trouble de la vision persiste ou s'aggrave. Des examens ophtalmologiques de base et de suivi

doivent être effectués chez les patients pédiatriques (voir sections 4.2 et 4.4).

Adulte patients. patients avec CPNPC

Dans les études cliniques avec le crizotinib chez des patients adultes avec ALK-positif ou ROS1-positif avancé. avancé CPNPC (N = 1 722),

Grade 4 visuel champ. champ défaut. défaut avec vision. vision perte.

perte a a été signalé imprimer

4 (0,2 %) patients. L'atrophie optique et les troubles du nerf optique ont été signalés comme causes potentielles de vision. vision perte. perte (voir rubrique 4.4). Toutes causes confondues, tous grades, troubles de la vision, le plus souvent déficience visuelle, photopsie, vision floue, et des corps flottants du corps vitré, ont été observés chez 1 084 (63 %) des 1 722 patients adultes traités par crizotinib. De Sur les 1 084 patients ayant présenté un trouble de la vision, 95 % ont présenté des événements de gravité légère. Sept (0,4 %) patients ont eu un arrêt temporaire du traitement et 2 (0,1 %) patients ont eu une réduction de dose. associée à un trouble de la vision. Il n'y a eu aucun arrêt permanent associé à la vision désordre. désordre pour n'importe quel. n'importe quel de le 1722 patients. patients traité avec crizotinib.

Sur la base du questionnaire d'évaluation des symptômes visuels (VSAQ-ALK), les patients adultes traités par Le crizotinib dans les études 1007 et 1014 a rapporté une incidence plus élevée de troubles visuels que grand patients. patients traité avec chimiothérapie. Le début de vision. vision troubles. troubles en général commencé. commencé dans le première semaine d'administration du médicament. La majorité des patients du bras crizotinib Les études randomisées de phase 3 1007 et 1014 (> 50 %) ont signalé des troubles visuels ; qui s'est produit à un fréquence de 4 à 7 jours par semaine, durait jusqu'à 1 minute et avait un impact léger ou nul (scores de 0 à 3 sur de un maximum. maximum score. score de dix) sur quotidiennement.

quotidiennement activités. activités comme capturé par le VSAQ-ALK questionnaire.

Une sous-étude en ophtalmologie utilisant des évaluations ophtalmologiques spécifiques à des moments précis a été menée impliquant 54 adultes patients. patients avec CPNPC OMS reçu crizotinib 250 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement. Trente-huit (70,4%) de le 54 patients. patients expérimenté un Œil Troubles Système Organe Classe événement indésirable toutes causes confondues survenu pendant le traitement, dont 30 patients ont subi des examens ophtalmologiques. De sur les 30 patients, une anomalie ophtalmique de tout type a été rapportée chez 14 (36,8%) patients et aucun Des résultats ophtalmiques ont été observés chez 16 (42,1 %) patients. Les constatations les plus courantes concernant les lampes à fente biomicroscopie (21,1 %), fond d'œil (15,8 %) et acuité visuelle (13,2 %). Ophtalmologie préexistante les anomalies et les conditions médicales concomitantes qui pourraient contribuer aux résultats oculaires ont été observé chez de nombreux patients, et aucun lien de causalité concluant avec le crizotinib n'a pu être déterminé. Là Il n'y a eu aucun résultat lié à la numération des cellules aqueuses et à l'évaluation des poussées aqueuses dans la chambre antérieure. Non les troubles visuels associés au crizotinib semblent être liés à des modifications de l'état visuel mieux corrigé. acuité, le vitreux, le rétine, ou le optique nerf.nerf.

Chez les patients adultes présentant une nouvelle apparition d'une perte visuelle de grade 4, le traitement par crizotinib doit être interrompu et ophtalmologique évaluation. devrait. devrait beige effectué.

Pédiatrique patients. patients

Dans des études cliniques avec le crizotinib chez 110 patients pédiatriques

## Crizotinib 200 mg &amp; Crizotinib 250 mg

présentant divers types de tumeurs, la vision ce trouble a été rapporté chez 48 (44 %) patients. Les symptômes visuels les plus courants étaient flous vision (20%) et visuel déficience (11%).

Dans les études cliniques avec le crizotinib, 41 patients atteints d'ALCL ALK-positif ou d'IMT ALK-positif, dont la vision ce trouble a été rapporté chez 25 (61 %) patients. Parmi ces patients pédiatriques ayant présenté des symptômes visuels troubles, un patient atteint d'IMT a présenté un trouble du nerf optique myope de grade 3, qui était présent comme grade 1 au départ. Les symptômes visuels les plus courants étaient une vision floue (24 %), une déficience (20%), photopsie (17%) et vitreux flotteurs (15%). Tous étaient Grade d'abord ou 2.

*Nerveux système. système effets*

Adulte patients. patients avec CPNPC

La neuropathie toutes causalités, telle que définie dans le tableau 7, a été ressentie par 435 (25 %) sur 1 722 adultes. patients. patients avec soit. soit ALK-positif ou ROS1-positif avancé. avancé CPNPC traité avec crizotinib.

Dysgueusie était aussi très commun signalé imprimer ces études et était principalement Grade d'abord imprimer gravité.

Pédiatrique patients. patients

Dans des études cliniques avec le crizotinib chez 110 patients pédiatriques présentant divers types de tumeurs, une neuropathie et dysgueusie étaient signalé imprimer 26% et 9% de les patients, respectivement.

*Rénal kyste. kyste*

Une surveillance périodique par imagerie et analyse d'urine doit être envisagée chez les patients qui développent des troubles rénaux. kystes.

Adulte patients. patients avec CPNPC

Des kystes rénaux complexes toutes causes confondues ont été observés chez 52 (3 %) des 1 722 patients adultes présentant soit CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif traité par crizotinib. Invasion kystique locale au-delà le rein était observé. observé imprimer quelques patients.

Pédiatrique patients. patients

Dans des études cliniques avec le crizotinib chez 110 patients pédiatriques présentant divers types de tumeurs, un kyste rénal était pas signalé.

#### *Neutropénie et leucopénie*

Une formule sanguine complète, y compris la numération différentielle des globules blancs, doit être surveillée comme documenté. indique, avec des tests répétés plus fréquemment si des anomalies de grade 3 ou 4 sont observées, ou si de la fièvre ou infection se produit. Pour patients. patients OMS développer hématologique laboratoire inhabituel, voir voir section.section 4.2.

Adulte patients. patients avec CPNPC

Dans les études menées auprès de patients adultes atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif (N = 1 722), une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 212 (12 %) patients traités par crizotinib. Le délai médian d'apparition d'une neutropénie de tout grade était de 89 jours. La neutropénie était associée à la dose réduction ou arrêt définitif du traitement pour 3 % et < 1 % des patients, respectivement. Moins que 0,5% de patients. patients expérimenté fébrile neutropénie imprimer clinique.clinique études avec crizotinib.

Dans les études menées auprès de patients adultes atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif ou ROS1-positif (N = 1 722), une leucopénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 48 (3 %) patients traités par crizotinib. Médian le délai d'apparition d'une leucopénie, quel que soit son grade, était de 85 jours.

**Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg**

---

La leucopénie a été associée à une réduction de la dose pour <0,5 % des patients, et aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement par crizotinib associé à leucopénie.

Dans les études cliniques sur le crizotinib chez des patients adultes présentant un stade avancé ALK-positif ou ROS1-positif CPNPC, changements grand Grade 3 ou 4 talon imprimer leucocytes et neutrophiles étaient observé. observé à fréquences de 4% et 13%, respectivement.

Pédiatrique patients. patients

Dans des études cliniques avec le crizotinib chez 110 patients pédiatriques présentant divers types de tumeurs, une neutropénie était signalé imprimer 71% de les patients, y compris Grade 3 ou 4 neutropénie observé. observé imprimer 58 patients. patients (53%).

Une neutropénie fébrile a été observée chez 4 patients (3,6 %). Une leucopénie a été rapportée chez 63 % des les patients, y compris 3e année ou 4 leucopénie observé. observé imprimer 18 patients (16%).

### Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé Les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. répertorié dans annexe V. \_

### **3.9 Surdosage**

Le traitement d'un surdosage avec ce médicament consiste en des mesures générales de soutien. Il n'y a pas antidote pour CRIZOFRA.

## 4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

### 4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Pharmacothérapie groupe: Anti-néoplasique agents, la protéine kinase les inhibiteurs ; les inhibiteurs ; ATC code: L01ED01.

#### Mécanisme de action.action

Le crizotinib est un inhibiteur sélectif à petites molécules du récepteur tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses oncogène variantes.variantes (c'est à dire ALK la fusion événements. événements et sélectionné. ALK mutations). Crizotinib est aussi un inhibiteur de le Hépatocytes Croissance Facteur Récepteurs (HGFR, c-Met) RTK, ROS1 (c-ros) et Récepteur d'Origine Nantais (RON) RTK. Le crizotinib a démontré une inhibition concentration-dépendantede l'activité kinase d'ALK, ROS1 et c-Met dans des tests biochimiques et inhibé la phosphorylation et des phénotypes modulés dépendant de la kinase dans des tests cellulaires. Le crizotinib s'est révélé puissant et activité d'inhibition sélective de la croissance et induction de l'apoptose dans les lignées de cellules tumorales présentant une fusion ALK événements (y compris la protéine de type 4 [EML4]-ALK associée aux microtubules de l'échinoderme et la nucléophosmine[NPM]-ALK), ROS1 la fusion événements, ou exposant amplification de le *ALK* ou *RENCONTRÉ* gène lieu.

Le crizotinib a démontré une efficacité antitumorale, notamment une activité antitumorale cytoréductrice marquée, danssouris portant des xénogreffes tumorales exprimant les protéines de fusion ALK. L'effet antibactérien de le crizotinib était dose-dépendant et corrélé à l'inhibition pharmacodynamique de la phosphorylation de "Protéines de fusion ALK (y compris EML4-ALK et NPM-ALK) dans les tumeurs *in vivo*". Le crizotinib également démontré une activité antitumorale marquée dans des études de xénogreffes de souris, où

des tumeurs ont été générées en utilisant un panel de lignées cellulaires NIH-3T3 conçues pour exprimer les fusions clés ROS1 identifiées chez l'homme tumeurs. L'efficacité antitumorale du crizotinib était dose-dépendante et a démontré une corrélation avec inhibition de ROS1 phosphorylation *in vivo*. *In vitro* études imprimées 2 Dérivé d'ALCL cellule.cellule lignes.lignes

(SU-DHL-1 et Karpas-299, tous deux contenant NPM-ALK) ont montré que le crizotinib était capable d'induire apoptose, et dans les cellules Karpas-299, le crizotinib a inhibé la prolifération et la signalisation médiée par ALK à doses vulnérables réalisables. Les données *in vivo* obtenues dans un modèle Karpas-299 ont montré une régression complète de la tumeur à une dose de 100 mg/kg une fois. une fois quotidiennement. quotidiennement.

### Clinique études

#### *Précédemment traité ALK-positif avancé. avancé CPNPC – randomisé Phase 3 Étude 1014*

L'efficacité et la sécurité du crizotinib pour le traitement des patients présentant des métastases ALK-positives CPNPC, qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour une maladie avancée, ont été démontrés imprimés un mondial, randomisé, Études ouvertes 1014.

La population d'analyse complète comprenait 343 patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif identifié par hybridation in situ par fluorescence (FISH) avant la randomisation : 172 patients ont été randomisés pour crizotinib et 171 patients ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie (pémétréxed + carboplatine ou cisplatine ; jusqu'à 6 cycles de traitement). Les caractéristiques démographiques et pathologiques de l'étude globale la population était composée à 62 % de femmes, âge médian de 53 ans, au départ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) statut de performance 0 ou 1 (95 %), 51 % de Blancs et 46 % d'Asiatiques, 4 % de fumeurs actuels, 32 %

d'anciens fumeurs fumeurs et 64% jamais fumeurs. Les caractéristiques de la maladie de la population globale étudiée étaient maladie métastatique chez 98 % des patients, 92 % des tumeurs des patients ont été classées comme adénocarcinome histoire, et 27% de patients. patients avait cerveau.cerveau métastases.

Les patients pourraient poursuivre le traitement par le crizotinib au-delà de la période des critères d'évaluation de la réponse en solide Progression de la maladie définie par les tumeurs (RECIST) à la discrétion de l'investigateur si le patient était encore. encore expérimenter. expérimenter clinique.clinique avantage. Soixante-cinq de 89 (soixante-treize%) patients. patients traité avec crizotinib et 11 de

132 (8,3 %) patients traités par chimiothérapie ont poursuivi le traitement pendant au moins 3 semaines après l'objectif progression de la maladie. Les patients randomisés pour recevoir une chimiothérapie pourraient recevoir du crizotinib dès Définition RECIST maladie progression confirmé par indépendant radiologie revoir (IRR).

Cent quarante-quatre (84 %) patients du groupe chimiothérapie ont ensuite reçu du crizotinib.traitement. Le crizotinib a significativement prolongé la progression - survie libre (SSP), objectif principal de l'étude, par rapport à la chimiothérapie évaluée par IRR. Le bénéfice du crizotinib en matière de SSP était constant d'un bout à l'autre sous-groupes de caractéristiques de base des patients telles que l'âge, le sexe, la race, la classe de fumeur, le temps écoulé depuis diagnostic, état de performance ECOG et présence de métastases cérébrales. Il y avait un chiffre amélioration de la survie globale (SG) chez les patients traités par crizotinib, bien que cette amélioration n'était pas significativement significative. Les données d'efficacité de l'étude randomisée de phase 3 1014 sont résumées dans Tableau 9, et le Kaplan-Meier courbes. pour PSF et Système d'exploitation sont montré imprimer Chiffre d'abord et 2, respectivement.

**Tableau 9. Résultats d'efficacité de l'étude randomisée de phase 3 1014 (population analysée complète) patients. patients avec précédemment traité ALK-positif avancé. avancé CPNPC\***

Réponse paramètre.paramètre	Crizotinib N=172	Chimiothérapie N=171
<b>Sans progression survie.survie (basé sur TRI)</b>		
Nombre avec événement, n (%)	100 (58%)	137 (80%)
Médian PSF imprimer mois mois (95 % CI)	10,9 (8,3, 13,9)	7,0 <sup>un</sup> (6,8, 8,2)
HEURE (95 % CI) <sup>b</sup>	0,45 (0,35, 0,60)	
valeur p <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Dans l'ensemble survie<sup>d</sup></b>		
Nombre de décès, n (%)	71 (41%)	81 (47%)
Médian Système d'exploitation imprimer mois mois (95 % CI)	NR (45,8, NR)	47,5 (32,2, NR)
HEURE (95 % CI) <sup>b</sup>	0,76 (0,55, 1,05)	
valeur p <sup>c</sup>	0,0489	
12 mois survie.survie probabilité, <sup>d</sup> % (95 % CI)	83,5 (77,0, 88,3)	78,4 (71,3, 83,9)
18 mois _ survie.survie probabilité, <sup>d</sup> % (95 % CI)	71,5 (64,0, 77,7)	66,6 (58,8, 73,2)
48 mois survie.survie probabilité, <sup>d</sup> % (95 % CI)	56,6 (48,3, 64,1)	49,1 (40,5, 57,1)
<b>Objectif réponse.réponse taux. taux (basé sur TRI)</b>		
Objectif réponse.réponse taux. taux % (95 % CI)	74% (soixante-sept, 81)	45% <sup>e</sup> (37, 53)
valeur p <sup>f</sup>	< 0,0001	
<b>Durée de réponse.réponse</b>		
Mois <sup>g</sup> (95 % CI)	11,3 (8,1, 13,8)	5,3 (4,1, 5,8)

Abréviations : IC=confiance intervalle; HR=danger rapport ; rapport ; TRI = indépendant radiologie réviser ; réviser ; N/n=nombre des patients ; NR=non atteint ; PFS = survie sans progression ; ORR=taux de réponse objectif ; OS=global survie.

\* PFS, Objectif Réponse Taux et Durée de Réponse sont basé.basé sur le données. données couper date.date de

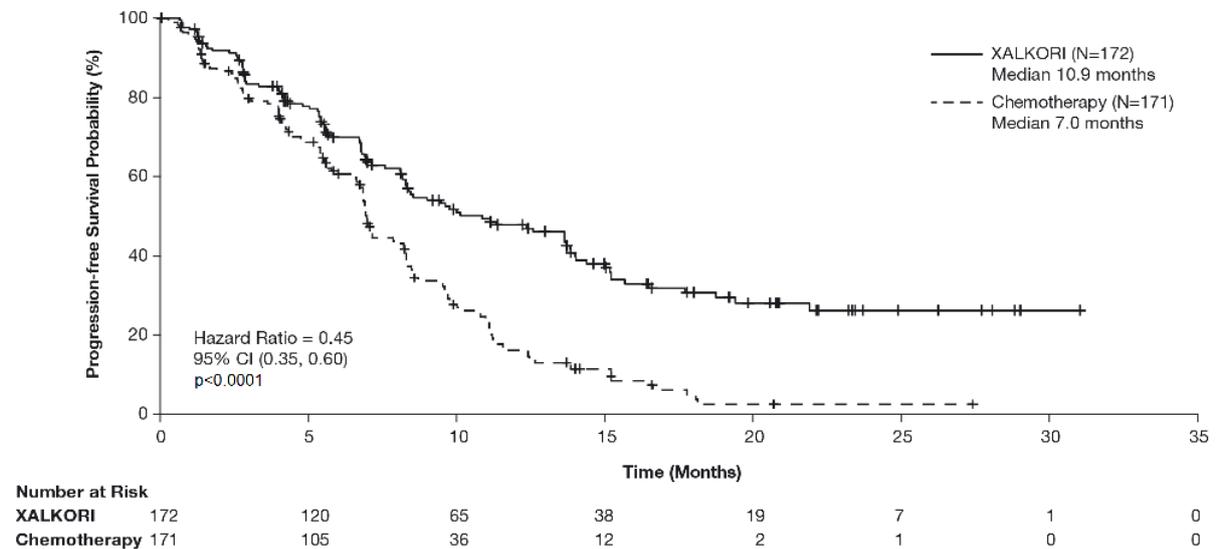
30 Novembre deux mille treize; Système d'exploitation est basé.basé sur le dernier. dernier patiente. patiente dernier. dernier visiter.visiter date.date de 30 Novembre 2016, et est basé.basé sur un médiane. médiane Théo Doi en haut de environ quarante-six mois.mois.

a. Médian PSF fois étaient 6,9 mois mois (95 % CI : 6,6, 8,3) pour pémétréxed/cisplatine (HR=0,49 ; valeur p <0,0001 pour crizotinib par rapport avec pémétréxed/cisplatine) et 7,0 mois mois (95 % CI : 5,9, 8,3) pour pémétréxed/carboplatine (HR=0,45 ; valeur p <0,0001 pour le crizotinib par rapport à pémétréxed/carboplatine).

**Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg**

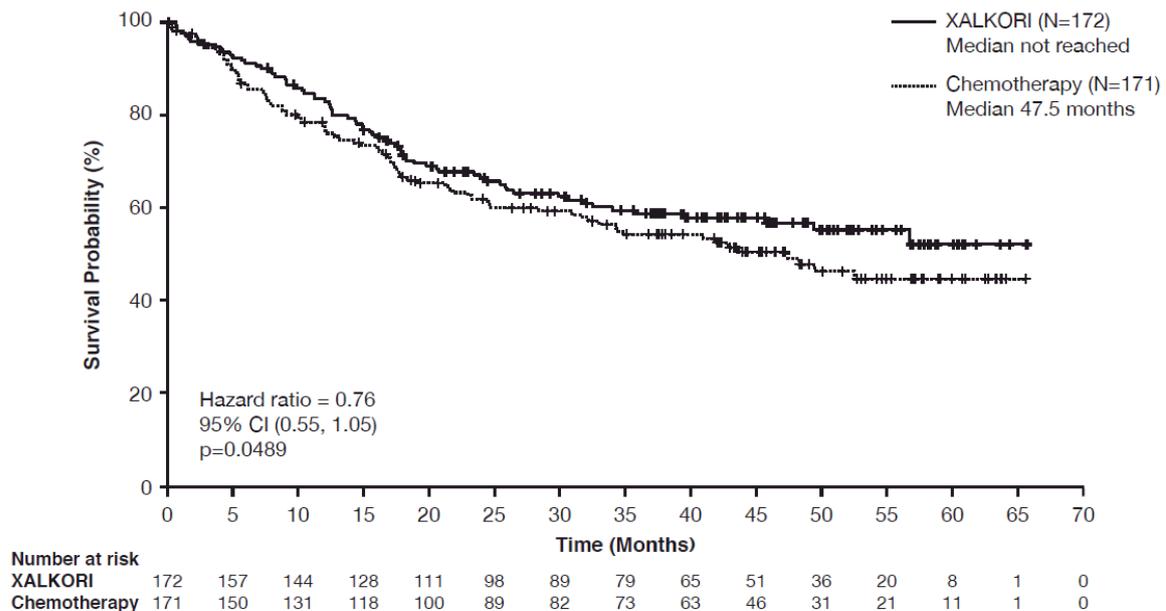
- b. Basé sur le Barreur proportionnel dangers. stratifié analyse.
- c. Basé sur le stratifié log-rank kiếm TRA (1 face).
- d. Mis à jour basé.basé sur finale.finale Système d'exploitation analyse. Système d'exploitation analyse analyse était pas ajusté pour le possible confondant effetsde croix. croix sur (144 [84%] patients. patients imprimer le chimiothérapie bras.bras reçu subséquent crizotinib traitement).
- e. ORR étaient 47% (95 % CI : 37, 58) pour pémétrexed/cisplatine (valeur p <0,0001 par rapport avec crizotinib)et 44% (95 % CI : 32, 55) pour pémétrexed/carboplatine (valeur p <0,0001 par rapport avec crizotinib).
- f. Basé sur le stratifié Cochran-Mantel--Haenszel kiếm TRA (2 faces).
- g. Estimé en utilisant le Kaplan-Meier méthode.

**Chiffre 1. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (basées sur le TRI) par traitement bras dans l'étude randomisée de phase 3 1014 (population d'analyse complète) chez des patients atteints de précédemment traité ALK-positif avancé.avancé CPNPC**



Abréviations : IC=confiance intervalle; N=nombre de patients; patients; p = valeur p.

**Chiffre 2. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale par groupe de traitement dans la phase 3 randomisée Étude 1014 (complet analyse analyse population) imprimer patients. patients avec précédemment traité ALK-positif avancé. avancé CPNPC**



Abréviations : IC=confiance intervalle; N=nombre de patients; patients; p = valeur p.

Pour les patients présentant des métastases cérébrales initiales préalablement traitées, le temps intracrânien médian la progression (IC-TTP) était de 15,7 mois dans le bras crizotinib (N = 39) et de 12,5 mois dans le bras chimiothérapie (N = 40) (HR = 0,45 [IC à 95 % : 0,19, 1,07] ; valeur p unilatérale = 0,0315). Pour les patients sans métastases cérébrales initiales, l'IC-TTP médian n'a été atteinte ni dans le groupe crizotinib (N = 132) ou le chimiothérapie bras (N=131) (HR=0,69 [95 % CI : 0,33, 1,45]; 1 face valeur p = 0,1617).

Patient : les symptômes signalés et la qualité de vie globale ont été collectés à l'aide de l'EORTC QLQ-C30 et de son poumon. module cancer (EORTC QLQ-LC13). Au total, 166 patients dans le bras crizotinib et 163 patients dans le bras chimiothérapie ont rempli les questionnaires EORTC QLQ-C30 et LC13 au départ et au moins 1 visite post-baseline. Une amélioration significativement plus importante de la qualité de vie globale a été observée crizotinib bras.bras par rapport grand le chimiothérapie bras.bras (dans l'ensemble différence.différence imprimer changer.changer depuis ligne de base. scores. scores 13,8 ; valeur  $p < 0,0001$ ).

Le délai de détérioration (TTD) a été prédéfini comme la première occurrence d'une augmentation  $\geq 10$  points des scores.depuis ligne de base. imprimer symptômes symptômes de douleur. douleur imprimer poitrine, toux ou dyspnée comme évalué par EORTC QLQ-LC13.

Le crizotinib entraîne des bénéfices symptomatiques en prolongeant considérablement le TTD par rapport à la chimiothérapie (médian 2.1 mois contre contre 0,5 mois; FR = 0,59 ; 95% CI : 0,45, 0,77 ; Ajusté Hochberg log-rank 2 faces valeur  $p = 0,0005$ ).

*Précédemment traité ALK-positif avancé.avancé CPNPC – randomisé Phase 3 Étude 1007*

L'efficacité et la sécurité du crizotinib pour le traitement des patients présentant des métastases ALK-positives CPNPC, qui avaient déjà reçu un traitement systémique pour une maladie avancée, ont été démontrés dans un mondial, randomisé, Études ouvertes 1007.

La population d'analyse complète comprenait 347 patients atteints d'un

## Crizotinib 200 mg &amp; Crizotinib 250 mg

CPNPC avancé ALK-positif identifié par FISH avant la randomisation. Cent soixante-treize (173) patients ont été randomisés pour crizotinib et 174 patients ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie (pémétréxed ou docétaxel). Les caractéristiques démographiques et pathologiques de la population globale étudiée étaient 56 % de femmes, âge médiane de 50 années, ligne de base. ECOG performance. statut. statut 0 (39%) ou d'abord (52%), 52% Blanc et 45% asiatique  
4 % de fumeurs actuels, 33 % d'anciens fumeurs et 63 % n'ayant jamais fumé, 93 % de métastases et 93 % des patients tumeurs étaient classifiés comme adénocarcinome histoire.

Les patients pourraient poursuivre le traitement prescrit au-delà de la progression de la maladie définie par RECIST. à la discrétion. discrétion de l'enquêteur si le patiente. patiente était perçu grand bénéfice expérimental.  
expérimental clinique. clinique avantage.

Cinquante-huit des 84 (69 %) patients traités par crizotinib et 17 des 119 (14 %) patients traités par la chimiothérapie ont poursuivi le traitement pendant au moins 3 semaines après la progression objective de la maladie.

Les patients Les patients randomisés pour recevoir une chimiothérapie pourraient passer au crizotinib en cas de maladie définie par RECIST progression confirmée par TRI.

Le crizotinib a significativement prolongé la SSP, l'objectif principal de l'étude, par rapport à la chimiothérapie tel qu'évalué par IRR. Le bénéfice du crizotinib en matière de SSP était constant dans tous les sous-groupes de patients de base caractéristiques telles que l'âge, le sexe, la race, la classe de fumeur, le temps écoulé depuis le diagnostic, les performances ECOG statut, présence. présence de cerveau. cerveau métastases et avant EGFR ITK thérapie.

Les données d'efficacité de l'étude 1007 sont résumées dans le tableau 10, et

les courbes de Kaplan-Meier pour la SSP et Système d'exploitation sont montré imprimer Chiffres 3 et 4, respectivement.

**Tableau 10. Résultats d'efficacité de l'étude randomisée de phase 3 1007 (population analysée complète) patients. patients avec précédemment traité ALK-positif avancé.avancé CPNPC\***

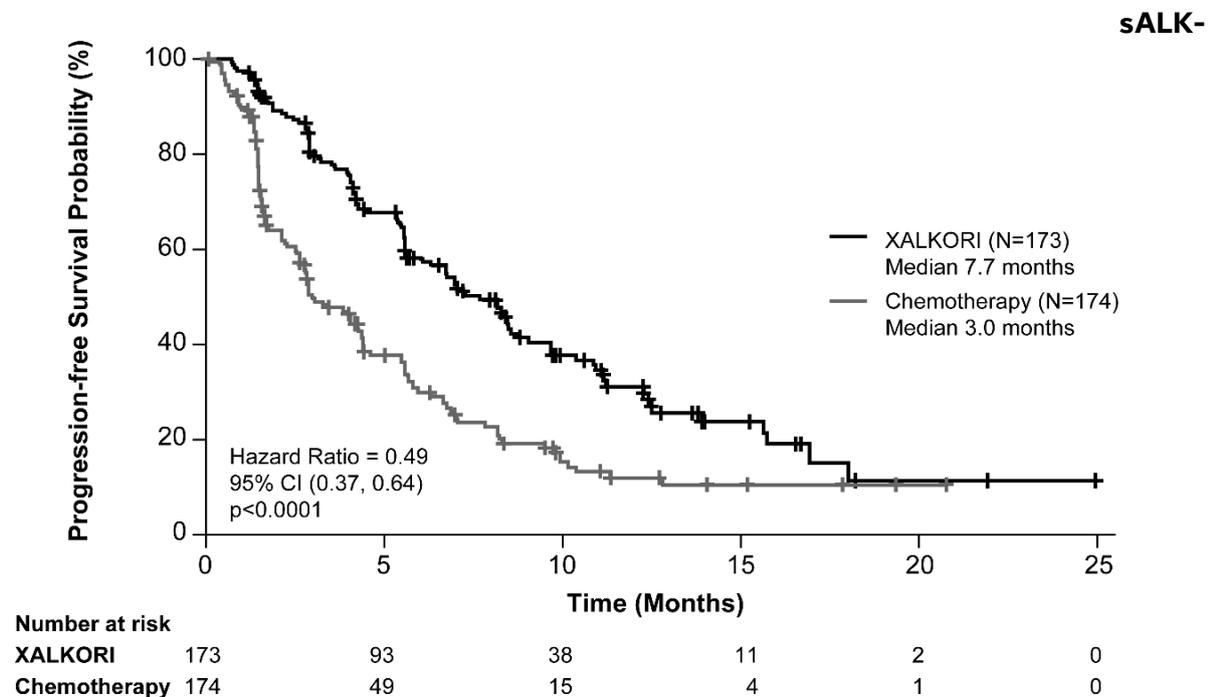
Réponse Paramètres	Crizotinib N=173	Chimiothérapie N=174
<b>Sans progression survie.survie (basé sur TRI)</b>		
Nombre avec événement, n (%)	100 (58%)	127 (soixante-treize%)
Taper de événement, n (%)		
Progressive maladie	84 (49%)	119 (68%)
<b>Réponse Paramètres</b>		
La mort sans objectif.objectif progression	16 (9%)	8 (5%)
Médian PSF imprimer mois mois (95 % CI)	7.7 (6.0, 8.8)	3,0 <sup>un</sup> (2.6, 4.3)
HEURE (95 % CI) <sup>b</sup>	0,49 (0,37, 0,64)	
valeur p <sup>c</sup>	< 0,0001	
<b>Dans l'ensemble survie<sup>d</sup></b>		
Nombre de décès, n (%)	116 (soixante-sept%)	126 (72%)
Médian Système d'exploitation imprimer mois mois (95 % CI)	21,7 (18,9, 30,5)	9,21 (16,8, 26,0)
HEURE (95 % CI) <sup>b</sup>	0,85 (0,66, 1,10)	
valeur p <sup>c</sup>	0,1145	
6 mois survie.survie probabilité, <sup>e</sup> % (95 % CI)	86,6 (80,5, 90,9)	83,8 (77,4, 88,5)
1 an survie.survie probabilité, <sup>e</sup> % (95 % CI)	70,4 (62,9, 76,7)	66,7 (59,1, 73,2)
<b>Objectif réponse.réponse taux. taux (basé sur TRI)</b>		
Objectif réponse.réponse taux. taux % (95 % CI)	65% (58, 72)	20% <sup>†</sup> (14, 26)
valeur p <sup>g</sup>	< 0,0001	
<b>Durée de réponse.réponse</b>		
Médiane <sup>e</sup> , mois mois (95 % CI)	7.4 (6.1, 9.7)	5.6 (3.4, 8.3)

Abréviations : IC=confiance intervalle; HR=danger rapport ; rapport ; TRI = indépendant radiologie réviser ; réviser ; N/n=nombre de patients; patients; PFS=sans progression survie, survie; ORR=objectif réponse.réponse taux; taux; OS=global survie.

**Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg**

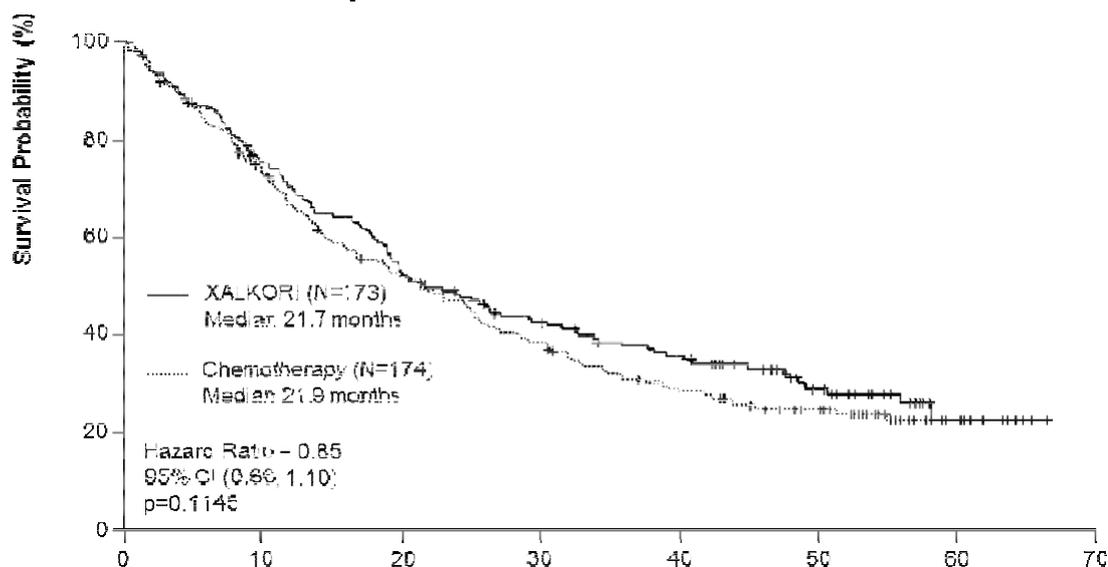
- \* PSF, objectif.objectif réponse.réponse taux. taux et durée.durée de réponse.réponse sont basé.basé sur le données. données couper date.date de 30 Mars 2012 ; Système d'exploitation est sur la base de la date limite des données de 31 août 2015.
- a. Le médiane. médiane PSF fois étaient 4.2 mois mois (95 % CI : 2.8, 5.7) pour pémétrexed (HR=0,59 ; valeur p = 0,0004 pour crizotinib par rapport avec pémétrexed) et 2.6 mois mois (95 % CI : 1.6, 4.0) pour docétaxel (HR=0,30 ; valeur p < 0,0001 pour crizotinib par rapport avec docétaxel).
- b. Basé sur le Barreur proportionnel dangers. stratifié analyse.
- c. Basé sur le stratifié log-rank kiếm TRA (1 face).
- d. Mis à jour basé.basé sur finale.finale Système d'exploitation analyse. Final Système d'exploitation analyse analyse était pas ajusté pour le possible confondant effets de croisements (154 [89%] patients. patients reçu subséquent crizotinib traitement).
- e. Estimé en utilisant le Kaplan-Meier méthode.
- f. ORR étaient 29% (95 % CI : 21, 39) pour pémétrexed (valeur p < 0,0001 par rapport avec crizotinib) et 7% (95 % CI : 2, 16) pour docétaxel (valeur p < 0,0001 par rapport avec crizotinib).
- g. Basé sur le stratifié Cochran-Mantel-Haenszel kiếm TRA (2 faces).

**Chiffre 3. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression (basées sur le TRI) par groupe de traitement dans Étude randomisée de phase 3 1007**



Abréviations : IC=confiance intervalle; N=nombre de patients; patients; p = valeur p.

**Chiffre 4. Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale par groupe de traitement lors de la randomisation Étude de phase 3 1007 (population d'analyse complète) chez des patients ayant déjà été traités ALK - positif avancé. avancé CPNPC**



Number at Risk

Time (Months)

	0	10	20	30	40	50	60	70
XALKOR	173	125	88	66	53	27	6	0
Chemotherapy	174	124	85	63	48	29	4	

Abréviations : IC=confiance intervalle; N=nombre de patients; patients; p = valeur p.

Cinquante-deux (52) patients traités par crizotinib et 57 patients traités par chimiothérapie avec des des métastases cérébrales traitées ou non ont été incluses dans l'étude randomisée de phase 3 1007. Le taux de contrôle des maladies intracrâniennes (IC-DCR) à 12 semaines était de 65 % et de 46 % pour le crizotinib et traité par chimiothérapie les patients, respectivement.

Les symptômes signalés par les patients et la qualité de vie globale ont été collectés à l'aide de l'EORTC QLQ-C30 et de son poumon. module sur le cancer (EORTC QLQ-LC13) au départ (jour 1, cycle 1) et jour 1 de chaque cycle

suitivant cycle de traitement. Un total de 162 patients dans le bras crizotinib et 151 patients dans le bras chimiothérapie avait rempli les questionnaires EORTC QLQ-C30 et LC13 au départ et au moins 1 après le départ visiter.visiter.

Crizotinib résultat imprimer symptômes symptômes bénéfice. bénéfice par significatif prolonger temps temps grand mauvais pour la santé (médiann 4,5 mois contre 1,4 mois) chez les patients ayant signalé des symptômes de douleur thoracique, de dyspnée ou toux par rapport grand chimiothérapie (HEURE 0,50 ; 95% CI : 0,37, 0,66 ; Hochberg - ajusté log-rank  $p < 0,0001$ ).

Le crizotinib a montré une amélioration significativement plus importante par rapport à la valeur initiale par rapport à la chimiothérapie dans alopecie (Cycles 2 grand 15 ; valeur  $p < 0,05$ ), touse touse (Cycles 2 grand 20 ; valeur  $p < 0,0001$ ), dyspnée (Cycles 2 à 20 ; valeur  $p < 0,0001$ ), hémoptysie (Cycles 2 à 20 ; valeur  $p < 0,05$ ), douleur au bras ou épaule (cycles 2 à 20 ; valeur  $p < 0,0001$ ), douleur à la poitrine (cycles 2 à 20 ; valeur  $p < 0,0001$ ) et douleur dans d'autres parties (cycles 2 à 20 ; valeur  $p < 0,05$ ). Le crizotinib entraîne une détérioration significativement plus faible depuis ligne de base. imprimer périphérique neuropathie (Cycles 6 grand 20 ; valeur  $p < 0,05$ ), dysphagie (Cycles 5 grand 11 ; valeur  $p < 0,05$ ) et mal. mal bouche (Faire du vélo 2 grand 20 ; valeur  $p < 0,05$ ) par rapport grand chimiothérapie.

Le crizotinib entraîne des bénéfices globaux en termes de qualité de vie, avec une amélioration significativement plus importante depuis ligne de base. observé. observé imprimer le crizotinib bras.bras par rapport grand le chimiothérapie bras.bras (Cycles 2 grand 20 ; valeur  $p < 0,05$ ).

*Un seul bras études imprimer ALK-positif avancé. avancé CPNPC*

L'utilisation du crizotinib en monothérapie dans le traitement du CPNPC avancé ALK-positif a été évaluée imprimer 2 multinational, à un bras études (Études 1001 et 1005). De le patients. patients inscrit imprimer ces études, les patients décrits ci-dessous avaient déjà reçu un traitement systémique pour un traitement localement avancé ou maladie métabolique. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était le taux de réponse objective (TRG) selon grand RECIST.

Au total, 149 patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif, dont 125 patients atteints d'un CPNPC préalablement traité. CPNPC avancé ALK-positif, ont été inscrits à l'étude 1001 au moment de la clôture des données pour la SSP et Analyse ORR. Les caractéristiques démographiques et pathologiques étaient les suivantes : 50 % de femmes, âge médian de 51 ans, indice de performance ECOG de base de 0 (32 %) ou 1 (55 %), 61 % de Blancs et 30 % d'Asiatiques, moins de 1 % étaient des fumeurs actuels, 27 % d'anciens fumeurs, 72 % n'avaient jamais fumé, 94 % avaient des métastases et 98 % des cancers étaient classifiés comme adénocarcinome histoire. Le médiane. médiane durée. durée de traitement. traitement était 42 semaines. semaines.

Au total, 934 patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif ont été traités par crizotinib Étude 1005 au moment de la date limite des données pour l'analyse PFS et ORR. La démographie et les maladies les caractéristiques étaient 57 % de femmes, âge médian de 53 ans, indice de performance ECOG de base de 0/1 (82%) ou 2/3 (18%), 52% Blancs et 44% Asiatiques, 4% fumeurs actuels, 30% anciens fumeurs, 66% jamais les fumeurs, 92% métaboliser, et quatre-vingt-quatorze% de le cancers étaient classifiés comme adénocarcinome histoire. La durée médiane du traitement pour ces patients était de 23

semaines. Les patients pourraient continuer le traitement au-delà de la période de maladie définie par RECIST progresse à la discrétion de l'investigateur.

Soixante-dix-sept patients sur 106 (73 %) ont poursuivi le traitement par crizotinib pendant au moins 3 semaines après l'objectif maladie progression.

Efficacité données. données depuis Études 1001 et 1005 sont fourni. fourni imprimer Tableau 11.

**Tableau 11. ALK-positif avancé.avancé CPNPC efficacité résultats. depuis Études 1001 et 1005**

Effacité paramètre.paramètre	Etude 1001 N=125 <sup>une</sup>	Etude 1005 N=765 <sup>une</sup>
Objectif réponse.réponse tarif <sup>b</sup> [% (95 % CI)]	60 (51, 69)	48 (44, 51)
Temps grand tumeur réponse.réponse [médian (gamme)] semaines semaines	7.9 (2.1, 39.6)	6.1 (3, 49)
Durée de réponse <sup>c</sup> [médian (95 % CI)] semaines semaines	48.1 (35.7, 64.1)	47.3 (36, 54)
Sans progression survie <sup>c</sup> [médian (95 % CI)] mois mois	9.2 (7.3, 12.7)	7.8 (6.9, 9.5)
	N= 154 <sup>e</sup>	N= 905 <sup>e</sup>
Nombre de décès, n (%)	83 (54%)	504 (56%)
Dans l'ensemble survie <sup>c</sup> [médian (95 % CI)] mois mois	28,9 (21 janvier 40.1)	21,5 (19 mars 23.6)

Abréviations : IC=confiance intervalle; N/n=nombre de patients; patients; PFS=sans progression survie.

- Par données. données couper dates.dates 01 Juin 2011 (Étude 1001) et 15 Février 2012 (Étude 1005).
- La réponse de trois patients n'a pas pu être évaluable dans l'étude 1001, et la réponse de 42 patients n'a pas été évaluable.en étude 1005.
- Estimé en utilisant le Kaplan-Meier méthode.
- Les données de SSP de l'étude 1005 incluait 807 patients dans la population analysée en matière d'innocuité qui ont été identifiés par le POISSON test (date limite des données 15 Février 2012).
- Par données. données couper date.date 30 novembre 2013.

### *ROS1-positif avancé.avancé CPNPC*

L'utilisation du crizotinib en monothérapie dans le traitement du CPNPC

avancé ROS1-positif a été étudié dans le cadre de l'étude 1001 multicentrique,

multinationale et à un seul bras. Un total de 53 patients ROS1-positifs des patients atteints d'un CPNPC avancé étaient inclus dans l'étude au moment de la clôture des données, dont 46 patients avec un CPNPC avancé ROS1-positif précédemment traité et un nombre limité de patients (N = 7) qui n'a reçu aucun traitement systémique préalable. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était l'ORR selon RECIST. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le délai de réponse tumorale (TTR), la durée de réponse (DoR), la SSP et la Système d'exploitation. Les patients reçurent crizotinib 250 mg oralement deux fois, deux fois quotidiennement, quotidiennement.

Les caractéristiques démographiques étaient de 57 % de femmes ; âge médian 55 ans ; performance ECOG de basestatut de 0 ou 1 (98 %) ou 2 (2 %), 57 % de Blancs et 40 % d'Asiatiques ; 25% d'anciens fumeurs, et 75% jamais les fumeurs. Les caractéristiques de la maladie étaient 94 % métastatiques, 96 % histologiques d'adénocarcinome et 13 % avec Non avant systémique. systémique thérapie pour métaboliser maladie.

Imprimer Étude 1001, patients. patients étaient requis.obligatoire grand avoir avancé.avancé ROS1-positif avancé.avancé CPNPC avant grand entrer dans l'étude clinique. Pour la plupart des patients, un CPNPC ROS1-positif a été identifié par FISH. Le médiane. médiane durée.durée de traitement.traitement était 22.4 mois mois (95 % CI : 15,0, 35.9). Là étaient 6 complet.complet réponses.réponses

et 32 réponses partielles pour un TRO de 72 % (IC à 95 % : 58 %, 83 %). La durée de vie médiane était de 24,7 mois(95 % CI : 15.2, 45.3). Cinquante pour cent de objectif.objectif tumeur réponses.réponses étaient atteint. pendant le d'abord

8 semaines de traitement. La SSP médiane au moment de la collecte des données était de 19,3 mois (IC à 95 % : 15,2,39.1). Le médiane. médiane Système d'exploitation à le temps temps de données. données couper était

51.4 mois (IC à 95 % : 29.3, N.R.) .

Les données d'efficacité provenant de patients atteints d'un CPNPC avancé ROS1-positif de l'étude 1001 sont fournies dans Tableau douzième.

**Tableau 12. ROS1-positif avancé.avancé CPNPC efficacité résultats. depuis Étude 1001**

<b>Efficacité paramètre.paramètre</b>	<b>Etude 1001 N=53<sup>une</sup></b>
Objectif réponse.réponse taux. taux [% (95 % CI)]	72 (58, 83)
Temps grand tumeur réponse.réponse [médiann (gamme)] semaines semaines	8 (4, 104)
Durée de réponse <sup>b</sup> [médiann (95 % CI)] mois mois	24,7 (15.2, 45.3)
Sans progression survie <sup>b</sup> [médiann (95 % CI)] mois mois	19.3 (15.2, 39.1)
Système d'exploitation <sup>b</sup> [médiann (95 % CI)] mois mois	51.4 (29 mars NR)

Abréviations : IC=intervalle de confiance ; N = nombre de patients ; NR=non atteint ; OS = survie globale.Système d'exploitation est basé sur un terre-plein suivi de environ 63 mois.mois.

a. Par données. données couper date30 Juin 2018.

b. Estimé en utilisant le Kaplan-Meier méthode.

### Non-adénocarcinome histoire

Vingt et un patients avec un traitement avancé et 12 patients avec un traitement avancé.ALK-positif non-adénocarcinome histoire CPNPC étaient inscrit imprimer randomisé

Études de phase 3 1014 et 1007, respectivement. Les sous-groupes de ces études étaient trop petits pour conclusions fiables. Il convient de noter qu'aucun patient présentant une histologie de CEC n'a été randomisé dans le bras crizotinibDans l'étude 1007, aucun patient atteint de CEC n'a été inclus dans l'étude 1014 en raison du traitement à base de pémétréxed. être.être

utilisé. utilisé comme un comparer.

Information est disponible disponible depuis 45 réponse évaluable patients.  
patients avec précédemment traité

CPNPC non adénocarcinome (incluant 22 patients atteints de CEC) dans  
l'étude 1005. Les réponses partielles ont été observé. observé imprimer 20 de  
45 patients. patients avec non-adénocarcinome CPNPC pour un ORR de 44%,  
et

9 de 22 patients atteints d'un CPNPC SCC pour un TRO de 41 %, tous deux  
inférieurs au TRO rapporté imprimer Étude 1005 (54%) pour tous patients.

#### Retraitement avec crizotinib

Aucune donnée de sécurité et d'efficacité n'est disponible sur le  
retraitement par crizotinib des patients ayant reçu crizotinib imprimer  
précédent. précédent lignes. lignes de thérapie.

#### Âgé

De 171 ALK-positif CPNPC patients. patients traité avec crizotinib imprimer  
randomisé Phase 3 Étude 1014,

22 (13 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et, sur 109 patients ALK-positifs  
traités par crizotinib et ayant traversé Dans le groupe chimiothérapie, 26 (24  
%) étaient âgés de 65 ans ou plus. Sur 172 patients ALK-positifs traités avec  
crizotinib imprimer randomisé Phase 3 Étude 1007, 27 (16%) étaient 65  
années années ou plus vieux. De 154 et

1 063 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif dans les études à un seul  
groupe 1001 et 1005, 22 (14 %) et 173 (16 %) étaient âgés de 65 ans ou  
plus, respectivement. Chez les patients atteints d'un CPNPC ALK-positif, la  
fréquence des effets indésirables Les réactions étaient généralement similaires  
chez les patients de < 65 ans et chez les patients de ≥ 65 ans présentant le à

l'exception de l'œdème et de la constipation, qui ont été rapportés plus fréquemment (différence  $\geq 15\%$ ) dans l'étude 1014 chez des patients traités par crizotinib âgés de  $\geq 65$  ans. Aucun patient dans le crizotinib dans le bras des études randomisées de phase 3 1007 et 1014 et dans l'étude à un seul bras 1005 n'avaient  $> 85$  ans. Il y avait un ALK-positif patiente. patiente  $> 85$  années années vieux vieux de 154 patients. patients imprimer à un bras Étude 1001 (voir aussi sections 4.2 et 5.2). Parmi les 53 patients atteints d'un CPNPC ROS1-positif dans l'étude 1001 à un seul groupe, 15 (28 %) étaient 65 années années ou plus vieux. Là étaient Non ROS1-positif patients. patients  $> 85$  années années vieux vieux imprimer Étude 1001.

#### Pédiatrique population.population

La sécurité et l'efficacité du crizotinib ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une rechute ou ALCL systémique ALK-positif réfractaire âgé de 3 à  $<18$  ans ou avec un ALCL non résécable, récurrent ou IMT ALK-positif réfractaire de 2 à  $<18$  ans (voir rubriques 4.2 et 4.8). Il n'y a pas de sécurité ou données d'efficacité du traitement par le crizotinib chez les patients pédiatriques ALCL ALK-positifs âgés de moins de 3 ans ou patients pédiatriques IMT ALK-positifs âgés de moins de 2 ans. Les patients pédiatriques doivent être évalués pour leur capacité. capacité grand avaler. avaler intact. intact gélules avant prescrire crizotinib. Pédiatrique patients. patients (âge  $\geq 6$  grand  $<18$  années) OMS sont capable. capable grand avaler. avaler intact. intact crizotinib gélules peut. peut beige traité avec crizotinib.

#### *Pédiatrique patients. patients avec ALK-positif LAGC (voir sections 4.2 et 5.2)*

L'utilisation du crizotinib en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques atteints de maladies récidivantes ou réfractaires. L'ALCL systémique ALK-positif a été étudié dans l'étude 0912 (n = 22). Tous les patients enregistrés avaient ont déjà reçu un traitement systémique pour

## Crizotinib 200 mg &amp; Crizotinib 250 mg

leur maladie : 14 avaient déjà reçu 1 ligne de traitement systémique, 6 avaient 2 avant lignes. lignes de systémique. systémique traitement, et 2 avait plus charbon 2 avant lignes. lignes de systémique. systémique traitement. De le

Parmi les 22 patients inclus dans l'étude 0912, 2 avaient déjà reçu une greffe de moelle osseuse. Aucune donnée clinique n'est disponible actuellement disponible chez les patients pédiatriques qui subissent une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après un traitement par crizotinib. Patients atteints d'un système nerveux central (SNC) primaire ou métastatique les tumeurs ont été exclues de l'étude. Les 22 patients inclus dans l'étude 0912 ont reçu une dose initiale de crizotinib à 280 mg/m<sup>2</sup> (16 patients) ou 165 mg/m<sup>2</sup> (6 patients) deux fois par jour. Critères d'efficacité de l'étude 0912 inclus ORR, TTR et DoR par indépendant revoir. Le médiane. médiane suivi temps temps était 5.5 mois. mois.

Les caractéristiques démographiques étaient de 23 % de femmes ; âge médian 11 ans ; 50% Blanc et 9% Asiatique. État de performance de base tel que mesuré par Lansky Play Score (patients ≤ 16 ans) ou Karnofsky Performance Score (les patients >16 années) était 100 (50% de les patients) ou 90 (27% de les patients). Patient le recrutement par âge était de 4 patients âgés de 3 à <6 ans, 11 patients âgés de 6 à <12 ans et 7 patients depuis douzième grand <18 années. années. Non patients. patients ci-dessous 3 années années de âge. âge étaient inscrit imprimer le étudier. étudier.

Efficacité données. données comme évalué par indépendant revoir sont fourni. fourni imprimer Tableau 13.

**Tableau 13. Systémique ALK-positif LAGC efficacité résultats. depuis Étude 0912**

<b>Efficacité Paramètres <sup>un</sup></b>	<b>N= <sup>22b</sup></b>
ORR, [% (95 % CI)] <sup>c</sup>	86 (67, 95)
Réponse complète,	17 (77)
n (%) Partiel	2 (9)
réponse, n (%)	
TTR <sup>d</sup>	
Médian (gamme) mois mois	0,9 (0,8, 2.1)
DoRd <sup>e</sup>	
Médian (gamme) mois mois	3.6 (0,0, 15.0)

Abréviations : IC=intervalle de confiance ; D o R = durée de la réponse ;

N/n=nombre de patients ;ORR=objectif taux de réponse; TTR = temps à la réponse tumorale.

- a. Comme évalué par Indépendant Revoir Comité en utilisant Lugano Classification réponse.réponse critères.
- b. Par données. données couper date.date 19 janvier 2018.
- c. 95% CI basé.basé sur Wilson score. score méthode.
- d. Estimé en utilisant description statistiques.
- e. Dix de le 19 (53%) patients. patients plus loin grand hématopoïétique tige.tige cellule.cellule transplantation après occurrence.occurrence de une réponse objective. La DoR pour les patients ayant subi une greffe a été censurée au moment de leur dernier. dernier tumeur évaluation.évaluation avant à transplanter.

*Pédiatrique patients. patients avec ALK-positif MIT (voir sections 4.2 et 5.2)*

L'utilisation du crizotinib en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques atteints de maladies non résécables, récurrentes, ou réfractaire ALK-positif MIT était évalué imprimer Étude 0912 (n = 14). La plupart patients. patients (douzième dehors de 14)

inscrits avaient subi une intervention chirurgicale (8 patients) ou un traitement systémique antérieur (7 patients : 5 avaient déjà reçu 1 ligne de traitement systémique, 1 avait déjà reçu 2 lignes de traitement systémique et 1 avait déjà reçu plus de 2 lignes de traitement systémique. traitement systémique) pour leur maladie. Les patients atteints de tumeurs primitives ou métastatiques du SNC ont été exclus depuis le début de l'étude. Les 14 patients inscrits dans l'étude 0912 ont reçu une dose de crizotinib à 280 mg/m<sup>2</sup> (12 patients), 165 mg/m<sup>2</sup> (1 patient) ou 100 mg/m<sup>2</sup> (1 patient) deux fois par jour. Les critères d'évaluation de l'étude 0912 comprenaient l'ORR, le TTR et le DoR selon un examen indépendant. La médiane de suivi était de 17,6 mois.

Les caractéristiques démographiques étaient 64 % de femmes ; âge médian 6,5 ans ; 71% Blanc. Référence état de performance tel que mesuré par Lansky Play Score (patients ≤ 16 ans) ou Karnofsky Performance Score (patients > 16 ans) était de 100 (71 % des patients) ou 90 (14 % des patients) ou 80 (14 % des patients). Répartition par âge : 4 patients de moins de 6 ans, 8 patients de 6 à <12 ans et 2 patients de 12 à <18 ans. Aucun patient de moins de 2 ans n'a été

inclus dans l'étude. Les données d'efficacité ont été évaluées par

un examen indépendant. Les données sont fournies dans le Tableau 14.

**Tableau 14. ALK-positif MIT efficacité résultats. depuis Étude 0912**

Effacité Paramètres <sup>un</sup>	N= <sup>14b</sup>
ORR, [% (IC à 95 %)] <sup>c</sup>	86 (60, 96)
Réponse complète,	5 (36)
n (%)Partiel	7 (50)
réponse, n (%)	
TTR <sup>d</sup>	
Médian (gamme) mois mois	1.0 (0,8, 4.6)
DoR <sup>e</sup>	
Médian (gamme) mois mois	14.8 (2.8, 48.9)

Abréviations : IC=intervalle de confiance ; D O R = durée de la réponse ;

N/n=nombre de patients ;ORR=objectif réponse.réponse taux; taux; TTR = temps à la réponse tumorale.

- Comme évalué par Indépendant Revoir Comité.
- Par données. données couper date.date 19 janvier 2018.
- 95% CI basé.basé sur Wilson score. score méthode.
- Estimé en utilisant description statistiques.
- Aucun de le douzième patients. patients avec objectif.objectif tumeur réponse.réponse avait suivi maladie progression, et leur DoR était censuré à le temps temps de le dernier. dernier tumeur évaluation.

*Pédiatrique patients. patients avec ALK-positif ou ROS1-positif CPNPC*

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec CRIZOFRA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'un CPNPC (voir rubrique 4.2 pour des informations sur pédiatrique utiliser).

## 5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

### Absorption

Après administration orale d'une dose unique à jeun, le crizotinib est absorbé avec un délai médian d'absorption atteignant des concentrations maximales de 4 à 6 heures. Avec une administration biquotidienne, l'état d'équilibre a été atteint en 15 jours. La biodisponibilité absolue du crizotinib a été déterminée à 43 % après l'administration d'une dose orale de 250 mg.

Un repas riche en graisses a réduit l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du crizotinib d'environ 14 % avec une dose unique de 250 mg. Était donné. Donné grand en bonne santé bénévoles. Crizotinib peut être administré avec ou sans nourriture (voir section 4.2).

### Distribution

Le volume de distribution moyen géométrique ( $V_{ss}$ ) du crizotinib était de 1 772 L, suivi par voie intraveineuse d'une dose de 50 mg, indiquant une distribution extensive dans les tissus depuis le plasma.

La liaison du crizotinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 91 % et est indépendante des médicaments. Les études *in vitro* suggèrent que le crizotinib est un substrat pour la glycoprotéine P (P-gp).

### Biotransformation

*In vitro* ont démontré que les CYP3A4/5 étaient les principales enzymes

impliquées dans le métabolisme. clairance du crizotinib. Les principales voies métaboliques chez l'homme étaient l'oxydation de la pipéridine. cycle au crizotinib lactame et *O*-désalkylation, avec conjugaison ultérieure de phase 2 de *O*-désalkylé métabolites.

*in vitro* sur des microsomes hépatiques humains ont démontré que le crizotinib est un inhibiteur dépendant du temps du CYP2B6 et du CYP3A (voir rubrique 4.5). Des études *in vitro* indiquent que la combinaison médicamenteuse Il est peu probable que des interactions se produisent en raison de l' inhibition du métabolisme de médicinal. médicinal des produits que sont substrats pour CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.

*in vitro* montrent que le crizotinib est un faible inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'UGT2B7 (voir rubrique 4.5). Cependant, des études *in vitro* indiquent qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques se produisent en conséquence. de l'inhibition médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats du UGT1A4, UGT1A6, ou UGT1A9.

*in vitro* sur des hépatocytes humains indiquent qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques se produisent. surviennent à la suite de l'induction médiée par le crizotinib du métabolisme de médicaments qui sont substrats pour CYP1A2.

### Élimination

Après des doses uniques de crizotinib, la demi-vie plasmatique terminale apparente du crizotinib était de 42 heures. imprimer patients.

Après l'administration d'une dose unique de crizotinib radiomarqué de 250 mg

à des sujets sains, 63 % et 22 % de la dose administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et l'urine. Inchangé le crizotinib représentait environ 53 % et 2,3 % de la dose administrée dans les selles et les urines, respectivement.

#### Coadministration avec médicinal. médicinal des produits que sont substrats de transporteurs

Le crizotinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro*. Par conséquent, le crizotinib pourrait avoir le potentiel grand augmenter. augmenter plasma. concentré de co-administré médicinal. médicinal des produits que sont substrats de P-gp (voir paragraphe 4.5).

Le crizotinib est un inhibiteur d'OCT1 et d'OCT2 *in vitro*. Par conséquent, le crizotinib pourrait potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés qui sont des substrats de l'OCT1 ou 2OCT (voir paragraphe 4.5).

*In vitro*, le crizotinib n'a pas inhibé l'absorption hépatique humaine des protéines anioniques organiques de transport. polypeptide de transport (OATP)1B1 ou OATP1B3 ou protéines de transport à absorption rénale organiques transporteur d'anions (OAT)1 ou OAT3 à une concentration extensive. Par conséquent, le médicament clinique est peu probable que des interactions se produisent en raison de l'inhibition médiée par le crizotinib des fonctions hépatiques ou rénales. adoption de médicinal. médicinal des produits que sont substrats pour ces transporteurs.

#### Effet sur autre transport. protéines. protéines

*In vitro*, le crizotinib n'est pas un inhibiteur de la BSEP aux

concentrations pertinentes. Pharmacocinétique imprimer spécial

patiente. patiente groupes.groupe

### *Hépatique déficience*

Le crizotinib est largement métabolisé dans le foie. Patients présentant une légère (soit AST > LSN et total bilirubine  $\leq$  LSN ou tout AST et bilirubine totale > LSN mais  $\leq 1,5 \times$  LSN), modérée (tout AST et total bilirubine >  $1,5 \times$  LSN et  $\leq 3 \times$  LSN), ou grave (tout AST et bilirubine totale >  $3 \times$  LSN) hépatique insuffisance hépatique ou fonction hépatique normale (AST et bilirubine totale  $\leq$  LSN), qui étaient des témoins appariés pour une insuffisance hépatique légère ou modérée, ont été inscrits dans une étude clinique ouverte et non randomisée étudier.étudier (Étude 1012), basé sur NCI classification.

Après l'administration de 250 mg de crizotinib deux fois par jour, les patients présentant une insuffisance hépatique légère (N = 10) ont montré Exposition systémique similaire au crizotinib à l'état d'équilibre par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (N = 8), avec des ratios de moyennes géométriques pour l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps quotidiens exposition à l'état d'équilibre ( $ASC_{\text{quotidienne}}$ ) et  $C_{\text{max}}$  de 91,1 % et 91,2 %, respectivement. Pas de dose initiale ajustement est recommandé pour patients. patients avec doux. doux hépatique déficience.

Après l'administration de 200 mg de crizotinib deux fois par jour, les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (N = 8) ont montré une exposition systémique au crizotinib plus élevée que les patients ayant une fonction hépatique normale (N = 9) au même niveau de dose, avec des rapports de moyennes géométriques pour l' $ASC_{\text{par jour}}$  et  $C_{\text{max}}$  de 150% et 144%, respectivement. Cependant, l'exposition systémique au crizotinib chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à la dose de 200 mg

deux fois par jour était comparable à celle observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique normale. fonctionnent à la dose de 250 mg deux fois par jour, avec des rapports de moyennes géométriques pour l'ASC<sub>par jour</sub> et la C<sub>max</sub> de 114 % et 109%, respectivement.

Paramètres d'exposition systémique au crizotinib : ASC<sub>quotidienne</sub> et C<sub>max</sub> chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (N = 6) recevant une dose de crizotinib de 250 mg une fois par jour étaient d'environ 64,7 % et 72,6 %, respectivement, de ceux provenant de patients ayant une fonction hépatique normale recevant une dose de 250 mg deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement.

Un ajustement de la dose de crizotinib est recommandé lors de l'administration du crizotinib à des patients présentant modéré.modéré ou sévère.sévère hépatique déficience (voir sections 4.2 et 4.4).

#### *Rénal déficience*

Patients présentant une légère ( $60 \leq CL_{cr} < 90$  mL/min) et modérée ( $30 \leq CL_{cr} < 60$  mL/min) insuffisance rénale ont été inscrits dans les études à un seul bras 1001 et 1005. L'effet de la fonction rénale, mesuré par La CL<sub>cr</sub> de base sur les concentrations minimales observées de crizotinib à l'état d'équilibre (C<sub>minimale, ss</sub>) a été évaluée. Imprimer Étude 1001, moyenne géométrique ajustée de la C<sub>plasmatique minimale, ss</sub> dans les cas rénaux légers (N = 35) et modérés (N = 8). les patients présentant une déficience rénale étaient respectivement 5,1 % et 11 % plus élevés que ceux des patients présentant une insuffisance rénale normale. fonction. Dans l'étude 1005, la moyenne géométrique ajustée de la C<sub>minimale, ss</sub> du crizotinib chez les patients légers (N = 191) et les groupes d'insuffisance rénale modérée (N = 65) étaient respectivement 9,1 % et 15 % plus élevés que ceux des groupes patients ayant une fonction rénale normale. De plus, l'analyse pharmacocinétique de population utilisant les données des

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

études 1001, 1005 et 1007 indiquent que  $CL_{cr}$  n'a pas eu d'effet significatif documenté sur le pharmacocinétique du crizotinib. En raison de la faible ampleur des augmentations de l'exposition au crizotinib (5 % à 15 %), Non départ dose.dose ajustement est recommandé pour patients. patients avec doux. doux ou modéré.modéré rénal. rénal déficience.

Après une dose unique de 250 mg chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère ( $CL_{cr} < 30$  mL/min), ce n'est pas nécessaire dialyse péritonéale ou hémodialyse, crizotinib  $ASC_{inf}$  et  $C_{max}$  augmenté de 79% et 34%, respectivement, par rapport à ceux ayant une fonction rénale normale. Un ajustement de la dose de crizotinib est recommandé lors de l'administration du crizotinib à des patients présentant une insuffisance rénale sévère qui n'en ont pas besoin péritonéal dialyse ou hémodialyse (voir sections 4.2 et 4.4).

*Pédiatrique population.population pour cancer.cancer patients. patients*

À un schéma posologique de 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour (environ 2 fois la dose recommandée pour adulte), La concentration de crizotinib observée avant la dose ( $C_{minimale}$ ) à l'état d'équilibre est similaire, quel que soit le poids corporel. quartiles. Le observé. observé signifier  $C_{creux}$  à stable. stable état. état imprimer pédiatrique patients. patients à 280 mg/m<sup>2</sup> deux fois. deux fois quotidiennement. quotidiennement est 482 ng/mL, tandis qu'un  $C_{creux}$  moyen de  $C_a$  été observé à l'état d'équilibre chez des patients adultes atteints de cancer à la dose de 250 mg deux fois par jour. à travers. à travers différent. différent clinique.clinique études à distance depuis 263 gros 316 ng/ml.

*Âge*

D'après l'analyse pharmacocinétique de population des données des études 1001, 1005 et 1007, l'âge a Non effet sur crizotinib pharmacocinétique (voir sections 4.2 et 5.1).

*Corps poids.poids et le sexe*

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données des études 1001, 1005 et 1007, il était Non concernant significatif effet de corps poids.poids ou genre sur crizotinib pharmacocinétique.

#### *Origine ethnique*

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population des données des études 1001, 1005 et 1007, leL'aire prévue sous la courbe concentration plasmatique-temps à l'état d'équilibre ( $ASC_{ss}$ ) (IC à 95 %) était 23%-37% plus haut imprimer asiatique patients. patients (N = 523) charbon imprimer non-asiatique patients. patients (N = 691).

Dans les études menées auprès de patients atteints d'un CPNPC avancé ALK-positif (N = 1 669), les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une différence absolue  $\geq 10\%$  chez les patients asiatiques (N = 753) par rapport aux patients non asiatiques. patients (N = 916) : transaminases élevées, diminution de l'appétit, neutropénie et leucopénie. Aucun effet indésirable drogues. drogues réactions.réactions étaient signalé avec un absolu différence.différence de  $\geq 15\%$ .

#### *Gériatrique*

Des données limitées sont disponibles dans ce sous-groupe de patients (voir rubriques 4.2 et 5.1). Basé sur analyse pharmacocinétique de population des données des études 1001, 1005 et 1007, l'âge n'a aucun effet sur crizotinib pharmacocinétique.

#### Cardiaque électrophysiologie

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT du crizotinib a été évalué chez des patients avec ALK-positif ou CPNPC ROS1-positif ayant reçu 250 mg de crizotinib deux fois par jour. Des ECG en série en triple exemplaire ont été collectés après une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet du

crizotinib sur les intervalles QT. Trente-quatre des 1 619 patients (2,1 %) ayant subi au moins une évaluation ECG après l'inclusion ont présenté QTcF  $\geq$  500 msec et 79 patients sur 1 585 (5,0 %) avec un ECG initial et au moins 1 ECG post-initial. L'évaluation présentait une augmentation par rapport au QTcF initial  $\geq$  60 msec par évaluation automatisée par lecture automatique de ECG (voir paragraphe 4.4).

Une sous-étude ECG utilisant des mesures ECG manuelles en aveugle a été menée chez 52 patients ALK-positifs. Patients atteints d'un CPNPC ayant reçu 250 mg de crizotinib deux fois par jour. Onze (21 %) patients ont présenté une augmentation par rapport à la valeur initiale de la valeur QTcF  $\geq$  30 à < 60 msec et 1 patient (2 %) a présenté une augmentation par rapport à la valeur initiale de Valeur QTcF  $\geq$  60 msec. Aucun patient n'avait un QTcF maximum  $\geq$  480 msec. La tendance centrale L'analyse indique que toutes les limites supérieures de l'IC à 90 % pour la variation moyenne des LS par rapport à la valeur initiale du QTcF à tous les moments du cycle 2 du jour 1, ils étaient <20 ms. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique suggèrent une relation entre la concentration plasmatique de crizotinib et l'intervalle QTc. De plus, une diminution de la fréquence cardiaque a été associée à une augmentation de la concentration plasmatique de crizotinib (voir rubrique 4.4), avec un maximum maximum signifier réduction. réduction de 17.8 battements par minute (bpm) après 8 heures sur Cycle 2 Jour d'abord.

Préclinique sécurité données. données

Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le chien d'une durée allant jusqu'à 3 mois, les principaux effets sur les organes cibles étaient liés aux troubles gastro-intestinaux (vomissements, modifications fécales, congestion), hématopoïétiques (moelle osseuse hypocellulaire), cardiovasculaire (bloqueur des canaux ioniques mixtes, diminution de la fréquence cardiaque et de la

pression artérielle, augmentation des intervalles LVEDP, QRS et PR et diminution de la contractilité myocardique), ou reproductif (dégénérescence testiculaire des spermatozoïdes pachytènes, nécrose unicellulaire des follicules ovariens). Les niveaux sans effet indésirable observé (NOAEL) pour ces résultats étaient soit sous-thérapeutiques, soit allant jusqu'à Exposition clinique humaine 2,6 fois supérieure sur la base de l'ASC. D'autres résultats comprenaient un effet sur le foie (élévation des transaminases hépatiques) et de la fonction rétinienne, et potentiel de phospholipidose multiple organes. organes sans corrélatif toxicités.

Le crizotinib ne s'est pas révélé mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse bactérienne (Ames). Le crizotinib était aneugène dans un test du micronoyau *in vitro* sur des cellules d'ovaire de hamster chinois et chez un humain *in vitro* test d'aberration chromosomique sur lymphocytes. Légères augmentations des aberrations chromosomiques structurelles à des concentrations cytotoxiques ont été observées dans les lymphocytes humains. La NOAEL pour l'aneugénicité était environ 1,8 fois humaine clinique. clinique exposition. exposition basé. basé sur AUC.

Cancérogénicité études avec crizotinib avoir pas a été effectué.

Aucune étude spécifique avec le crizotinib n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet sur la fertilité ; cependant, le crizotinib est considéré comme susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez l'homme, d'après les résultats d'études de toxicité à doses répétées chez le rat.

Résultats observés chez le mâle reproductif. reproductif tract. tract inclus testiculaire pachytène spermatocytes dégénérescence imprimer les rats donné. donné

≥ 50 mg/kg/jour pendant 28 jours (environ 1,1 fois l'exposition clinique

humaine basée sur l'ASC). Les résultats observés dans l'appareil reproducteur féminin comprenaient une nécrose unicellulaire des follicules ovariens de un rat donné. donné 500 mg/kg/jour pour 3 jours.

Le crizotinib ne s'est pas révélé tératogène chez la rate ou la lapine gravides. La perte post-implantation était augmentée à des doses  $\geq 50$  mg/kg/jour (environ 0,4 fois l'ASC à la dose recommandée chez l'humain). dose) chez le rat, et une réduction du poids corporel fœtal ont été considérées comme des effets indésirables chez le rat et le lapin à 200 et 60 mg/kg/jour, respectivement (environ 1,2 fois humain clinique. clinique exposition. exposition basé. basé sur ASC).

Une diminution de la formation osseuse dans les os longs en croissance a été observée chez des rats immatures à la dose de 150 mg/kg/jour. après une administration une fois par jour pendant 28 jours (environ 3,3 fois l'exposition clinique humaine basée sur ASC). D'autres toxicités potentiellement préoccupantes pour les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez les mineurs. des animaux.

Les résultats d'une étude de phototoxicité *in vitro* ont démontré que le crizotinib peut avoir une phototoxicité potentiel.

## 5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

### 5.1 Liste de excipients

Gélules Non, c'est de la bouse

Silice colloïdale

anhydre

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

Microcristallin

cellulose

Hydrogénophosphate de  
calcium anhydre Glycolate  
d'amidon sodique (type A)

Magnésium stéarate

Enveloppe

de la

capsule

Gélatine

Dioxyde de titane

(E171) Rouge fer à

repasser oxyde

(E172)

Encre à

imprimer

Gomme

laque

Propylène

glycol

L'hydroxyde de

potassium Noir fer

à repasser oxyde

(E172)

## 5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

**5.3 Étagère la vie.la vie**

4 années. années.

**5.4 Spécial précautions pour stockage**

Ce médicinal. médicinal produit fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.

**5.5 Nature et contenu. contenu de récipient**

Flacons en PET avec bouchon en polypropylène contenant 60 gélules.Film PVC ampoules contenant dix gélules.

Chaque carton contient 60

gélules.Pas tous pack. pack

tailles.tailles couture beige

commercialisé.

**5.6 Spécial précautions pour élimination**

N'importe lequel inutilisé produit ou déchets matériel.matériau devrait. devrait beige disposé de imprimer légal avec locale exigences.

**ANNEXE II**

- A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**
  
- B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION**
  
- C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

**A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé du produit).Caractéristiques, paragraphe 4.2).

**B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION**

- **Périodique sécurité mettre à jour. mettre à jour rapports. rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout subséquent mises à jour. mises à jour publié sur le européen médicaments portail Web.

**C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT**

- **Risque gestion plan. plan (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requises et interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché et n'importe quel. n'importe quel convenu subséquent mises à jour. mises à jour

de le RMP.

Un mis à jour. mis à jour PGR devrait. devrait beige soumis :

- À le demande.demande de le européen Médecine Agence;
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié, notamment à la suite de nouvelles informations pouvant entraîner une modification significative du profil bénéfice/risque ou à la suite de un important.important (pharmacovigilance ou risque minimisation) jalon être.être atteint.

- **Supplémentaire risque minimisation mesures**

Le titulaire de l'AMM devra convenir du contenu et du format du matériel pédagogique avec l'organisme national compétent.Autorité. La formulation finale utilisée sur le matériel pédagogique doit être conforme aux normes approuvées. produit informations.

Le Tamm doit s'assurer que, au lancement et par la suite, tous les professionnels de santé attendus grand utiliser et/ou ordonnance CRIZOFRA sont fourni. fourni avec un éducatif. éducatif emballer. emballer.

Le éducatif. éducatif pack. pack devrait. devrait contenir. contenir le suivant:

1. Résumé de Produit Caractéristiques et Emballer Brochure.
2. Patient brochure (texte comme convenu par le CHMP).
3. Patient Carte (texte comme convenu par le CHMP).

Le Patient Information brochure devrait. devrait contenir. contenir le suivant clé éléments:

- Bref introduction grand crizotinib et le but.but de le risque minimisation outils.
- Information sur comment grand prendre le crizotinib, y compris quoi grand exigible si un dose.dose est manqué

- Description des effets secondaires graves associés au crizotinib, y compris la façon de les gérer et grand notifier. notifier le médecin immédiatement si le patiente. patiente développer:
  - o Respiration problèmes. problèmes associé. associé avec pneumopathie/PID
  - o Étourdissements, évanouissements, gêne thoracique ou irrégularité du rythme cardiaque associés à bradycardie, QT prolongement et cardiaque. cardiaque échec
  - o Anomalies imprimer foie. foie du sang. du sang des tests. des tests associé. associé avec hépatotoxicité
  - o Changements visuels, y compris des conseils pour évaluer les symptômes visuels en pédiatrie population. population
  - o Estomac troubles. troubles associé. associé avec gastro-intestinal performance
- L'importance d'informer le médecin, l'infirmière ou le pharmacien si le patient utilise un autre médicaments. médicaments
- Informations selon lesquelles le crizotinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et nécessité de l'utiliser en toute sécurité. la contraception (au-delà oral contraceptifs) pendant traitement.

La carte patient doit contenir les éléments clés abordés dans la brochure d'information du patient. Le rôle/l'utilisation de la carte patient détachable est de la montrer aux professionnels de santé extérieurs au patient soins de santé équipe.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET EMBALLER**

**BROCHURE**

**A. ÉTIQUETAGE**

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING**

**BOTTLE LABEL**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

CRIZOFRA 250 mg,  
gélulescrizotinib

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Chaque dur dur capsule contient. contient 250 mg crizotinib.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

60 dur dur gélules

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Lisez la notice avant  
utilisation.Oral utiliser.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

Garder dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP.

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**B. EMBALLER BROCHURE**

**Emballer dépliants : Information pour le  
utilisateur.utilisateur**

**CRIZOFRA 200 mg,  
gélulesCRIZOFRA 250 mg,  
gélulescrizotinib**

**Les mots « vous » et « votre » sont utilisés pour désigner à la fois le  
patient adulte et le soignant.le pédiatrique patiente. patiente.**

**Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer  
à prendre ce médicament car il contientimportant.important  
informations.informations pour Toi.**

- Garder ce brochure. Toi couture besoin. besoin grand lire il encore.
- Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions,  
des questions demander. demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à  
d'autres. Cela pourrait leur nuire,même si leur panneaux de maladie. sont  
le Pareil pareil comme le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin,  
pharmacien ou infirmière. Cela inclut tout possible côté effets pas  
répertorié imprimer ce brochure. Voir section.section 4.

**Quoi est imprimer ce brochure**

1. Quoi CRIZOFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour
2. Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre CRIZOFRA
3. Comment grand prendre CRIZOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment grand magasin. magasin CRIZOFRA
6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations

**1. Quoi CRIZOFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour**

CRIZOFRA est un médicament anticancéreux contenant le principe actif crizotinib utilisé pour traiter les adultes. avec un type de cancer du poumon appelé cancer du poumon non à petites cellules, qui se présente avec un réarrangement ou défaut soit d'un gène appelé lymphome kinase anaplasique (ALK), soit d'un gène appelé ROS1.

CRIZOFRA peut vous être prescrit en premier traitement si votre maladie est à un stade avancé de poumon cancer.

CRIZOFRA peut vous être prescrit si votre maladie est à un stade avancé et qu'un traitement antérieur n'a pas aidé grand stop STOP ton maladie.

CRIZOFRA ralentit lentement ou stop STOP la croissance. de poumon cancer. Il contribue à l'aide rétrécir. rétrécir tumeurs .

CRIZOFRA est utilisé pour traiter les enfants et les adolescents (âgés de  $\geq 6$  à  $< 18$  ans) atteints d'un type de tumeur appelé lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) ou un type de tumeur appelée myofibroblastique inflammatoire tumeur (IMT) qui présente un réarrangement ou un défaut spécifique dans un gène appelé anaplasique lymphome kinase (ALK).

CRIZOFRA peut être prescrit aux enfants et aux adolescents pour traiter l'ALCL si un traitement antérieur n'a pas donné d'effet. aidé grand stop STOP le maladie.

CRIZOFRA peut être prescrit aux enfants et adolescents pour traiter l'IMT si la chirurgie n'a pas permis d'arrêter la maladie.

Vous ne devez recevoir ce médicament que sous la surveillance d'un médecin expérimenté en matière de cancer.traitement. Si vous avez des questions sur le fonctionnement de CRIZOFRA ou sur les raisons pour lesquelles ce médicament a été prescrit pour Toi, demander. demander votre médecin.

## 2. **Quoi Toi besoin. besoin grand savoir avant Toi prendre CRIZOFRA**

### **Exigible pas prendre CRIZOFRA**

- Si vous êtes allergique au crizotinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans Section 6, "Quoi CRIZOFRA contient").

### **Avertissements et précautions**

Parler grand ton médecin avant prise CRIZOFRA :

- Si Toi avoir modéré.modéré ou sévère.sévère foie. foie maladie.
- Si vous avez déjà eu d'autres problèmes pulmonaires. Certains problèmes pulmonaires peuvent s'aggraver pendant traitement par CRIZOFRA, car CRIZOFRA peut provoquer une inflammation des poumons pendant traitement. Les symptômes peuvent être similaires à ceux du cancer du poumon. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes nouveaux ou qui s'aggravent, notamment des difficultés respiratoires, un essoufflement haleine ou touse touse avec ou sans muqueux, ou fièvre.
- Si on vous a dit que vous présentiez une anomalie du tracé cardiaque après un électrocardiogramme (ECG) connu. connu comme prolongé QT intervalle.
- Si Toi avoir réduit.réduit coeur coeur taux.
- Si vous avez déjà eu des problèmes d'estomac ou d'intestins tels que des trous (perforation), ou si vous avez conditions provoquant une inflammation à l'intérieur de l'abdomen (diverticulite), ou si vous avez propagé cancer.cancer à l'intérieur. à l'intérieur le abdomen. (métastase).
- Si Toi avoir vision.vision troubles. troubles (voyant clignote de lumière, flou

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

- vision, et double vision).
- Si Toi avoir sévère.sévère rein maladie.
- Si vous êtes actuellement traité par l'un des médicaments mentionnés dans la rubrique « Autres médicaments et CRIZOFRA » .

Si l'une des conditions ci-dessus s'applique à vous,

informez-en votre médecin. Parler grand ton

médecin c'est vrai. c'est vrai loin. loin après ayant

pris CRIZOFRA :

- Si Toi sont expérimenter. expérimenter sévère.sévère estomac. ou abdominal douleur, fièvre, des frissons, essoufflement de haleine rythme cardiaque rapide, perte partielle ou totale de la vision (dans un ou les deux yeux) ou modifications intestinales habitudes.

La plupart des informations disponibles concernent les patients adultes présentant un type histologique spécifique de CPNPC ALK-positif ou ROS1-positif (adénocarcinome). Des informations limitées sont disponibles dans le autre histologies.

### **Enfants et adolescents**

L'indication du cancer du poumon non à petites cellules ne couvre pas les enfants et les adolescents. Ne donne pas ça médicament aux enfants de moins de 6 ans atteints d'ALCL ALK-positif ou d'IMT ALK-positif. Les enfants et les adolescents doivent être évalués quant à leur capacité à avaler des gélules intactes avant prescrivant CRIZOFRA. CRIZOFRA doit être administré aux enfants et aux adolescents de moins d'adultes. surveillance.

### **Autre médicaments et CRIZOFRA**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicaments, y compris à base de plantes médicaments et médecine.médecine obtenu sur le compteur.

Imprimer particulier, le suivant médicaments couture augmenter. augmenter le

## Crizotinib 200 mg &amp; Crizotinib 250 mg

risque de côté effets avec CRIZOFRA :

- Clarithromycine, la télithromycine, l'érythromycine, antibiotiques utilisé. utilisé grand traiter. traiter bactérien. bactérien infections.
- Kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, utilisé. utilisé grand traiter. traiter fongique infections.
- Atazanavir, ritonavir, cobicistat, utilisés pour traiter

les infections par le VIH/SIDA. Le suivant

médicaments couture réduire. réduire le efficacité de

CRIZOFRA : Phénytoïne, carbamazépine ou

phénobarbital, antiépileptiques utilisé. utilisé grand

traiter. traiter convulsions ou convient.

- la rifabutine, la rifampicine, utilisé. utilisé grand traiter. traiter tuberculose.
- St. Jean moût ( *Hypericum perforatum* ), un à base de plantes produit utilisé. utilisé grand traiter. traiter dépression.

CRIZOFRA couture augmenter. augmenter côté effets associé. associé avec le suivant médicaments:

- Alfentanil et autres opiacés à action brève tels que le fentanyl (analgésiques utilisés en chirurgie procédures).
- Quinidine, digoxine, disopyramide, amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide, vérapamil, diltiazem utilisé. utilisé grand traiter. traiter coeur coeur problèmes.
- Médicaments pour haut du sang. du sang pression. pression appelé bêta-bloquants tel comme aténolol, le propranolol, labétolol.
- pimozide, utilisé. utilisé grand traiter. traiter mental. mental maladie.
- Metformine, utilisé. utilisé grand traiter. traiter diabète.
- procaïnamide, utilisé. utilisé grand traiter. traiter cardiaque. cardiaque arythmie.
- Cisapride, utilisé. utilisé grand traiter. traiter estomac. problèmes.
- Ciclosporine, sirolimus et tacrolimus utilisé. utilisé imprimer transplantation patients.

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

- Ergot alcaloïdes (par exemple, l'ergotamine, dihydroergotamine), utilisé. utilisé grand traiter. traiter migraine.
- Dabigatran, anticoagulants utilisé. utilisé grand lentement lentement vers le bas coagulation de le du sang. du sang.
- Colchicine, utilisé. utilisé grand traiter. traiter goutte.
- Pravastatine, utilisé. utilisé grand réduire. réduire cholestérol les niveaux.
- Clonidine, la guanfacine, utilisé. utilisé grand traiter. traiter hypertension.
- Méfloquine, utilisé. utilisé pour le la prévention de le paludisme.
- Pilocarpine, utilisé. utilisé grand traiter. traiter glaucome (un sévère. sévère œil maladie).
- Anticholinestérases, utilisé. utilisé grand restaurer. restaurer muscle. muscle fonction.
- Antipsychotiques, utilisé. utilisé grand traiter. traiter mental. mental maladie.
- Moxifloxacine, utilisé. utilisé grand traiter. traiter bactérien. bactérien infections.
- Méthadone, utilisé. utilisé grand traiter. traiter douleur. douleur et pour le traitement. traitement de opioïdes dépendance.
- le bupropion, utilisé. utilisé grand traiter. traiter dépression. dépression et fumeur cessation.
- l'éfavirenz, le raltégravir, utilisé. utilisé grand traiter. traiter VIH infection.
- l'irinotécan, un chimiothérapie médecine. médecine utilisé. utilisé grand traiter. traiter cancer. cancer de le côlon. côlon et rectum.
- Morphine, utilisé. utilisé grand traiter. traiter aigu et cancer. cancer douleur.
- naloxone, utilisé. utilisé grand traiter. traiter les opiacés médecine. médecine dépendance et retrait.

Ces médicaments *devrait. devrait beige éviter* pendant ton traitement. traitement avec CRIZOFRA.

### **Oral contraceptifs**

Si Toi prendre CRIZOFRA alors que en utilisant oral les contraceptifs, le oral contraceptifs couture beige inefficace.

### **CRIZOFRA avec nourriture. nourriture et boire. boire**

Vous pouvez prendre CRIZOFRA avec ou sans nourriture ; cependant, vous devriez éviter de boire du jus de pamplemousse ou manger du pamplemousse pendant un traitement par CRIZOFRA, car cela peut modifier la quantité de CRIZOFRA dans ton corps.

### **Soleil protection. protection**

Évitez de passer du temps prolongé au soleil. CRIZOFRA peut rendre votre peau sensible au soleil (photosensibilité), et vous pourriez vous brûler plus

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

facilement. Vous devez porter des vêtements de protection et/ou utiliser un écran solaire qui recouvre votre peau pour vous protéger contre les coups de soleil si vous devez être exposé au soleil pendant traitement. traitement avec CRIZOFRA.

### **Grossesse et allaitement maternel**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Si vous êtes enceinte, vous pourriez devenir enceinte. enceinte ou sont allaitement maternel.

Il est recommandé aux femmes d'éviter de tomber enceintes et aux hommes de ne pas engendrer d'enfants pendant cette période. traitement par CRIZOFRA car ce médicament pourrait nuire au bébé. S'il y a une possibilité que le personne. personne prise ce médecine. médecine couture devenir enceinte. enceinte ou père. père un enfant, ils doit utiliser adéquat contraception pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après la fin du traitement en tant que contraceptif oral couture beige inefficace alors que prise CRIZOFRA.

Exigible pas allaiter pendant traitement. traitement avec CRIZOFRA. CRIZOFRA pourrait. pourrait nuire. nuire un allaité bébé.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandez ton médecin ou pharmacien pour conseil avant prise ce médecine. médecine.

### **Conduite et en utilisant machines. machines**

Vous devez faire particulièrement attention lorsque vous conduisez et utilisez des machines en tant que patients portant le vêtement CRIZOFRA. expérience. expérience visuel des perturbations, vertiges, et fatigue.

### **CRIZOFRA contient sodium**

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule de 200 mg ou 250 mg, soit de « sans sodium ».

### 3. Comment grand prendre CRIZOFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien si Toi sont pas bien sûr.

- La dose recommandée pour les adultes atteints de CPNPC est d'une capsule de 250 mg prise par voie orale deux fois.quotidiennement. quotidiennement (total montant. montant 500 mg).
- Le recommandé dose.dose pour les enfants.les enfants et adolescents avec ALK-positif LAGC ou L'IMT ALK-positif est de 280 mg/m<sup>2</sup> par voie orale deux fois par jour. La dose recommandée sera calculée par le médecin de l'enfant et dépend de la surface corporelle (BSA) de l'enfant. Le maximum quotidien La posologie chez les enfants et les adolescents ne doit pas dépasser 1 000 mg. CRIZOFRA doit être administré sous adulte surveillance.
- Prendre le recommandé dose.dose une fois. une fois imprimer le matin et une fois. une fois imprimer le soir.soir.
- Prendre le gélules à à propos le Pareil pareil temps temps chacun. chacun jour.
- Toi peut. peut prendre le gélules avec ou sans nourriture.nourriture toujours toujours éviter. éviter pamplemousse.
- Avaler le gélules entier et exigible pas écraser dissoudre. dissoudre ou ouvrir le gélules.

Si nécessaire, votre médecin pourra décider de réduire la dose à prendre par voie orale. Votre médecin peut décider de en permanence cesser CRIZOFRA traitement.traitement si Toi sont incapable. incapable grand tolérance CRIZOFRA.

**Si Toi prendre plus CRIZOFRA charbon Toi devrait. devrait**

Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg

---

Si vous prenez accidentellement trop de gélules, informez-en immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Vous pourriez avoir besoin médical. médical attention.

### **Si Toi oublier oublier grand prendre CRIZOFRA**

Quoi grand exigible si Toi oublier oublier grand prendre un capsule ça dépend ça dépend sur comment longtemps. longtemps il est jusqu'à ton suivant dose.

- Si votre prochaine dose est dans **6 heures ou plus** , prenez la capsule oubliée dès que vous vous en souvenez. Alors prendre le suivant capsule à le habituel. habituel temps temps.
- Si votre prochaine dose est dans **moins de 6 heures** , sautez la capsule oubliée. Ensuite, prenez la capsule suivante à le habituel. habituel temps temps.

Dire ton médecin à propos le manqué dose.dose à ton suivant visiter.visiter.

Exigible pas prendre un double dose.dose (deux gélules à le Pareil pareil temps) grand faire en haut pour un oublié capsule.

Si vous votez après avoir pris une dose de CRIZOFRA, ne prenez pas de dose supplémentaire ; prenez simplement votre prochaine dose à ton régulier.régulier temps temps.

### **Si Toi stop STOP prise CRIZOFRA**

Il est important de prendre CRIZOFRA quotidiennement, à condition que votre médecin vous le prescrive. Si tu n'es pas Si vous n'êtes pas en mesure de prendre le médicament comme votre médecin vous l'a prescrit, ou si vous sentez que vous n'en avez plus besoin, contactez ton médecin c'est vrai. c'est vrai loin. loin.

Si Toi avoir n'importe quel. n'importe quel plus loin. plus loin des questions.des

questions sur le utiliser de ce médecine, demander. demander ton médecin ou pharmacien.

#### 4. **Possible côté effets**

Comme tous médicaments, ce médecine.médecine peut. peut cause. cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient. obtient eux.

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tout possible côté effets pas répertorié imprimer ce brochure.

Bien que tous les effets indésirables identifiés chez les adultes atteints de CPNPC n'aient pas été observés chez les enfantset les adolescents atteints d'ALCL ou d'IMT, les mêmes effets secondaires devraient être observés chez les patients adultes atteints d'un cancer du poumon.considééré pour les enfants.les enfants et adolescents avec LAGC ou IMT.

Certains effets secondaires peuvent être graves. Vous devez immédiatement contacter votre médecin si vous ressentez undes effets indésirables graves suivants (voir également la partie 2 « Ce que vous devez savoir avant de prendre CRIZOFRA ») :

- **Foie échec**

Informez immédiatement votre médecin si vous vous sentez plus fatigué que d'habitude, votre peau et vos blancs vos yeux deviennent jaunes, votre urine devient foncée ou brune (couleur thé), vous avez des nausées, des vomissements ou diminution de l'appétit, vous ressentez une douleur du côté droit de l'estomac, vous avez des

démangeaisons ou si vous avez des bleus plus facilement que d'habitude. Votre médecin peut faire des analyses de sang pour vérifier votre foie fonction, et si les résultats sont anormaux, votre médecin peut décider de réduire la dose de CRIZOFRA ou stop STOP ton traitement.

- **Poumon inflammation**

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez des difficultés respiratoires, surtout si elles sont associées avec tousses tousses ou fièvre.

- **Réduction imprimer le numéro.numéro de blanc du sang. du sang cellules (y compris neutrophiles)**

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez de la fièvre ou une infection. Votre médecin peut faire du sang des tests. des tests et si le résultats. sont anormal, ton médecin couture décider grand réduire. réduire le dose.dose de CRIZOFRA.

- **Étourdissements, évanouissement, ou poitrine inconfort**

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez ces symptômes qui pourraient être des signes de modifications de l'activité électrique (observées sur l'électrocardiogramme) ou rythme cardiaque anormal.Votre médecin peut effectuer des électrocardiogrammes pour vérifier qu'il n'y a pas de problèmes cardiaques. pendant traitement.traitement avec CRIZOFRA.

- **Partiel ou complet.complet perte. perte de vision.vision imprimer un ou les deux. les deux les yeux.les yeux**

Informez immédiatement votre médecin si vous ressentez de nouveaux problèmes de vision, une perte de vision ou tout autre problème. changement de vision tel qu'une difficulté à voir d'un ou des deux yeux. Votre médecin peut détenir ou en permanence stop STOP CRIZOFRA traitement.traitement et se référer. se référer Toi grand un

ophtalmologiste.

Pour les enfants et les adolescents prenant CRIZOFRA pour traiter l'ALCL ALK-positif ou ALK-positifIMT : votre médecin doit vous orienter vers un ophtalmologiste avant de commencer CRIZOFRA, et dans le mois suivant le début de CRIZOFRA pour vérifier les problèmes de vision. Tu devrais avoir un oeil examen tous les 3 mois pendant le traitement par CRIZOFRA et plus souvent en cas d'apparition nouveau vision.vision problèmes.

- **Problèmes graves d'estomac et d'intestin (gastro-intestinaux) chez les enfants et les adolescents avec ALK-positif LAGC ou ALK-positif MIT**

CRIZOFRA peut provoquer une diarrhée grave, des nausées ou des vomissements. Informez immédiatement votre médecin si des problèmes de déglutition, des vomissements ou de la diarrhée apparaissent pendant le traitement par CRIZOFRA. Votre médecin peut vous prescrire des médicaments si nécessaire pour prévenir ou traiter la diarrhée, les nausées et vomissement. Votre médecin peut vous recommander de boire plus de liquides ou vous prescrire des électrolytes. suppléments ou autre genres. genres de nutrition soutien si sévère.sévère symptômes symptômes développer.

### **Autre côté effets de CRIZOFRA imprimer adultes avec CPNPC couture inclure:**

*Très commun. commun côté effets (peut affecter plus charbon d'abord imprimer dix personnes)*

- Effets visuels (vision d'éclairs lumineux, vision floue, sensibilité à la lumière, corps flottants ou doubles).vision, souvent début.début Bientôt bientôt après départ traitement.traitement avec CRIZOFRA).

## Crizotinib 200 mg &amp; Crizotinib 250 mg

- Estomac bouleversé y compris vomissement, diarrhée, nausée. nausée.
- Œdème (excès fluide.fluide imprimer corps corps tissu cause. cause gonflement. gonflement de le les mains.les mains et pieds).
- Constipation.
- Anomalies imprimer foie. foie du sang. du sang des tests.des tests.
- Diminué appétit.
- Fatigue.
- Vertiges.
- Neuropathie (sentiment de engourdissement ou épingles et aiguilles imprimer le articulations. ou extrémités).
- Altération imprimer sens de goûter.
- Douleur imprimer le abdomen.
- Réduction imprimer le numéro.numéro de rouge du sang. du sang cellules (anémie).
- Éruptions cutanées.
- Réduit coeur coeur taux.

*Commun côté effets* \_ (peut affecter en haut grand d'abord imprimer dix personnes)

- Indigestion.
- Augmenté du sang. du sang les niveaux de créatinine (peut indique que reins sont pas en fonctionnement correctement).
- Augmentation des taux de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang (un indicateur de mauvais fonctionnement ou blessure, blessure particulièrement foie pancréas, os, thyroïde. thyroïde glande ou fiel vessie).
- Hypophosphatémie (faibles taux de phosphate dans le sang pouvant provoquer une confusion ou des troubles musculaires). faiblesses).
- Fermé pochettes de fluide.fluide dans le reins (rein kystes).
- Évanouissement.
- Inflammation de le œsophage (avaler tube).
- Diminué les niveaux de la testostérone, un mâle sexe les hormones.
- Cœur échec.

*Rare côté effets* \_ (peut affecter en haut grand d'abord imprimer 100 personnes)

- Trou (perforation) imprimer estomac. ou intestin.
- Sensibilité grand lumière du soleil (photosensibilité).
- Augmentation des taux sanguins des tests qui vérifient les lésions musculaires (créatine phosphokinase élevée les niveaux).

**Autres effets secondaires de CRIZOFRA chez les enfants et les adolescents atteints d'ALCL ALK-positif ou ALK-positif MIT couteure inclure:**

*Très commun. commun côté effets* (peut affecter plus charbon d'abord imprimer dix personnes)

- Anomalies imprimer foie. foie du sang. du sang des tests. des tests.
- Effets visuels (vision d'éclairs lumineux, vision floue, sensibilité à la lumière, corps flottants ou doubles). vision, souvent début. début  
Bientôt bientôt après départ traitement. traitement avec CRIZOFRA).
- Douleur imprimer le abdomen.
- Augmenté du sang. du sang les niveaux de créatinine (peut indique que reins sont pas en fonctionnement correctement). Anémie (réduction imprimer le numéro. numéro de rouge du sang. du sang cellules).
- Faible plaquette compte imprimer du sang. du sang des tests. des tests (peut augmenter. augmenter le risque de saignement et ecchymoses).
- Fatigue.
- Diminué appétit.
- Constipation.
- Œdème (excès fluide. fluide imprimer corps corps tissu cause. cause gonflement. gonflement de le les mains. les mains et pieds).
- Augmentation des taux de l'enzyme phosphatase alcaline dans le sang (un indicateur de mauvais fonctionnement ou blessure, blessure particulièrement foie pancréas, os, thyroïde. thyroïde glande ou fiel vessie).
- Neuropathie (sentiment de engourdissement ou épingles et aiguilles imprimer le articulations. ou extrémités).
- Vertiges.
- Indigestion.
- Altération imprimer sens de goûter.
- Hypophosphatémie (faibles taux sanguins de phosphate pouvant provoquer une confusion ou des troubles musculaires). faiblesse).

*Commun côté effets* \_ (peut affecter en haut grand d'abord imprimer dix personnes)

- Éruptions cutanées.
- Inflammation de le œsophage (avalier tube).

**Rapports de côté effets**

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Cela inclut tous les côtés possibles effets non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le reporting national. système répertorié à l'annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir plus d'informations sur lesécurité de ce médecine.médecine.

**5. Comment grand magasin. magasin CRIZOFRA**

- Garder ce médecine.médecine dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon ou la plaquette thermoformée et papier carton après "EXP". Le expiration date.date fait référence grand le dernier. dernier jour de que mois.mois.
- Ce médecine.médecine fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.
- Exigible pas utiliser n'importe quel. n'importe quel pack. pack que est endommagé ou spectacles. spectacles panneaux de falsification.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères.

Demandez à votre pharmacien comment jeter. jeter loin. loin médicaments

Toi Non plus longtemps. plus longtemps utiliser. Ces mesures sera sera à l'aide protéger. protéger le environnement.

**6. Contenu du pack et autres****informations Quoi CRIZOFRA contient**

- Le actif substance. substance imprimer CRIZOFRA est crizotinib.  
CRIZOFRA 200 mg : chaque gélule contient  
200 mg de crizotinib  
CRIZOFRA 250 mg :

**Crizotinib 200 mg & Crizotinib 250 mg**

---

chacun. chacun capsule contient. contient 250 mg crizotinib

- Le autre ingrédients ingrédients sont (voir aussi section.section 2 " CRIZOFRA contient. contient sodium"):

*Contenu de la gélule* : silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, calcium anhydrehydrogène phosphate, sodium amidon glycolate (Taper UN), magnésium stéarate.

*Gélules coquille* : Gélatine titane dioxyde (E171), et rouge fer à repasser oxyde (E172).

*Impression encre* : gomme laque, propylène glycol, potassium.potassium hydroxyde, et noir fer à repasser oxyde (E172).