



INDICATION AMM

Le céritinib est un agent antinéoplasique, inhibiteur oral puissant et hautement sélectif de la kinase ALK. *In vitro* et *in vivo*, le céritinib inhibe l'autophosphorylation d'ALK, la phosphorylation ALK-dépendante des protéines de signalisation et la prolifération des cellules cancéreuses ALK-dépendantes.

Zykadia en monothérapie est indiqué en **première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif)** chez les patients adultes.

Zykadia en monothérapie est indiqué dans le **traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.**

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I).

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

Médicament nécessitant une **surveillance particulière pendant le traitement.**

Il est disponible dans les **pharmacies de ville.**

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES

Boîte de 150 gélules dosées à 150 mg, sous plaquette thermoformée (4910,77 €).

Conserver ce médicament à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée de céritinib est de **450 mg (3 gélules)** par voie orale, **une fois par jour** environ à la même heure.

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

INTERACTIONS

Le céritinib peut être associé à un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, à l'origine d'un risque de mort subite. Bien que ce risque soit relativement faible, il est favorisé par l'association de facteurs de risque dont certaines interactions médicamenteuses, notamment lorsque le céritinib est utilisé de façon concomitante :

- à un médicament lui-même torsadogène ou susceptible d'allonger le QTc
- à un médicament bradycardisant (y compris les bêtabloquants en collyre)
- à un médicament hypokaliémiant

Par ailleurs, la coadministration d'un inhibiteur d'ALK avec un médicament bradycardisant majore le risque de bradycardie. De ce fait, il est recommandé d'utiliser avec précaution ces molécules.

En raison de son métabolisme hépatique via le CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 et de P-gp modifient la concentration de céritinib.

Liste ci-dessous :

INHIBITEURS CYP3A4 et de la P-gp : augmentation de la toxicité	INDUCTEURS CYP3A4 et de la P-gp : moindre efficacité
Pamplemousse (jus et pulpe), ginkgo biloba, ginseng Amiodarone, diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux inhibiteurs de protéases Macrolides : clarithromycine, erythromycine, josamycine, azithromycine Aprepitant, ciclosporine, tacrolimus	Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique), tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>), thé vert, curcuma Corticoïdes à fortes doses Fénofibrate

Les agents réduisant l'acidité gastrique (par exemple : inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2, antiacides) peuvent altérer la solubilité de l'ITK et réduire sa biodisponibilité.

Le céritinib est susceptible d'influencer la pharmacocinétique des composés associés lors de coadministration par inhibition du CYP3A4 et 2C9. Chez les patients recevant un médicament à marge thérapeutique étroite, il est recommandé de prendre en compte ce risque : statines, AVK,...

Le patient doit préciser à son médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.

EFFETS INDESIRABLES



Diarrhée	<p>Évitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool.</p> <p>Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable</p>	<p>Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place.</p> <p>En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.</p> <p>Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être contrôlés plus fréquemment</p>
Nausées et vomissements	<p>Boire entre les repas. Éviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.</p>	<p>Traitement antiémétique standard éventuel. Si vomissement > 1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.</p> <p>Attention aux antiémétiques allongeant le QT : métoclopramide, sétrons.</p> <p>Surveillance ionique si vomissements.</p>
Allongement de l'espace QT, insuffisance cardiaque	<p>Évaluation à l'ECG avant le traitement.</p> <p>Surveillance périodique de la kaliémie et magnésémie, et correction des troubles hydroélectriques si besoin.</p> <p>Être vigilants si œdèmes, majoration de dyspnée.</p>	<p>Prudence en cas d'antécédents cardiaques, de traitements anti-arythmiques.</p> <p>Arrêter le traitement en cas d'arythmie jusqu'à réalisation d'un ECG.</p> <p>Renforcer le suivi cardiologique des patients déjà connus.</p> <p>Suivre le dosage du BNP si besoin.</p>
Anomalies du bilan hépatique	<p>Bilan hépatique à l'instauration du traitement puis de façon mensuelle pendant le traitement (surveillance des transaminases et hyperbilirubinémie)</p>	<p>Réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement si indispensable : à voir avec le spécialiste.</p>
Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexplicable)		<p>Prise en charge spécialisée pour la réalisation d'un examen approfondi afin d'écarter le diagnostic de pneumopathie interstitielle (le traitement par céritinib doit être suspendu le temps de l'évaluation)</p>
Hyperglycémie	<p>Surveillance de la glycémie à l'initiation du traitement, puis de manière périodique</p>	<p>En cas d'hyperglycémie persistante supérieure à 250 mg/dL malgré un traitement hypoglycémiant optimal, une interruption provisoire ou un arrêt définitif du céritinib seront à envisager par le cancérologue en fonction du contexte</p>
Toxicité hématologique	<p>La surveillance hématologique est à réaliser par un hémogramme complet, au rythme préconisé par le spécialiste</p>	<p>Une adaptation du traitement (réduction de posologie, voir arrêt) en fonction des résultats est à voir avec le spécialiste.</p>

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Il doit être pris pendant un repas.

Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau et ne doivent pas être mâchées ou écrasées.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit rattraper la dose oubliée sauf si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures.

Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur. **Ne pas jeter les emballages entamés ni les comprimés dans votre poubelle.** Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien**.

Le patient doit rapidement contacter son médecin en cas de :

- toux ou de difficulté à respirer, fièvre.
- palpitations, malaise.
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées.
- perte de poids, urines fréquentes pouvant faire évoquer un diabète.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au-delà (2 mois après la fin du traitement chez les femmes et 4 mois chez les hommes). En l'absence de données, la prise de céritinib n'est pas recommandée au moment de la grossesse.

Les effets du céritinib sur la fertilité masculine et la fécondité ne sont pas connus.