

Céritinib

ZYKADIA®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

ZYKADIA® est un inhibiteur oral puissant et hautement sélectif de l'ALK. Le céritinib inhibe l'autophosphorylation d'ALK, la phosphorylation induite par ALK des protéines de signalisation situées en aval et la prolifération des cellules cancéreuses ALK-dépendantes aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*.

Présentation : gélules de 150 mg. Présentées par boîte de 90 gélules, sous plaquettes thermoformées.

Caractéristiques :

- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à température ambiante.
- Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Indications

- 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.
- 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.

Avant toute initiation de traitement, il est nécessaire de :

- confirmer le statut ALK - **positif** du CBNPC
- réaliser un bilan hépatique (ASAT, ALAT et bilirubine totale)
- doser la glycémie à jeun, la lipasémie et l'amylasémie
- confirmer par un électrocardiogramme que l'espace QTc est normal

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du céritinib n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée :

450 mg (3 gélules), 1 fois par jour,
par voie orale, à la même heure chaque jour ;
avec de la nourriture

La posologie peut être adaptée selon la tolérance au traitement. Si une réduction de la posologie est nécessaire, cette diminution doit s'effectuer par paliers de 150 mg par jour.

Les gélules doivent être avalées **entières avec de l'eau et ne doivent pas être mâchées ou écrasées.**

Si le patient est en incapacité de manger, la posologie peut être augmentée à 750mg/j. Les gélules doivent alors être prises **à jeun et le patient ne doit pas consommer de nourriture au minimum pendant les deux heures qui précèdent et l'heure qui suit la prise.**

La dose **maximum** autorisée **à jeun** est de **750mg.**

Grossesse, allaitement

Ne pas prendre ZYKADIA® en cas de grossesse et d'allaitement. Pour les femmes en âge de procréer, une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Nausées/vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frits, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Antiémétique standard éventuel.
Diarrhée, constipation	<u>Diarrhée</u> : Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2 litres par jour et privilégier les féculents, carottes, bananes. Traitement anti-diarrhéiques (lopéramide) dès les premiers signes. Une réhydratation orale ou intraveineuse peut être nécessaire. En cas de diarrhée sévère une adaptation du traitement est à voir avec l'oncologue. Constipation : privilégier une alimentation riche en fibres, une bonne hydratation et une activité physique régulière.
Affection pulmonaire	Prévenir le médecin en cas de dyspnée, toux, fièvre. Des examens approfondis doivent être pratiqués afin de rechercher une affection pulmonaire. En fonction des résultats, possibilité d'interrompre temporairement ou définitivement le traitement.
Diminution de l'appétit	En cas de perte de poids importante, contacter le médecin. Des compléments alimentaires peuvent vous être prescrits.
fatigue	Bonne hygiène de vie, exercices physiques adaptés. Rechercher une anémie.
Bradycardie	Surveiller régulièrement pendant le traitement la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Eviter l'association du céritinib avec des médicaments bradycardisants.
Allongement de l'intervalle QT	Evaluation de l'intervalle QT avant l'instauration du traitement (ECG). Réaliser un bilan électrolytique. Prudence en cas d'antécédents cardiaques, de traitements antiarythmiques ou allongeant le QT. En cas d'arythmie : arrêter le traitement et faire pratiquer un ECG de contrôle à la recherche d'un allongement de l'intervalle QT.
Troubles de la vision	Contactez le médecin en cas de troubles de la vision incluant : éclairs de lumière, vision floue ou vision double... Un examen ophtalmologique (acuité visuelle, fond de l'oeil et examen à la lampe à fente) si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent.
Perturbation du bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine totale)	Réaliser un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine), avant l'instauration du traitement, toutes les 2 semaines le premier mois, puis 1 fois par mois, et régulièrement si cela est cliniquement indiqué. Contacter le médecin en cas d'élévation des enzymes hépatiques à un niveau de grade 2 ou supérieur (ASAT/ALAT \geq 3 LSN). Le médecin pourra décider d'interrompre temporairement le traitement.
Perturbation de l'amylasémie, de la lipasémie	Réaliser un dose de la lipase et de l'amylase avant l'instauration du traitement puis régulièrement si cela est justifié cliniquement. Contacter le médecin en cas d'élévation importante et persistante de l'amylasémie et de la lipasémie.
Hyperglycémie	Réaliser une glycémie à jeun avant l'instauration du traitement puis régulièrement ensuite si cela est justifié cliniquement. Contacter le médecin en cas d'hyperglycémie persistante. Informer le médecin en cas de soif excessive, envie d'uriner plus fréquente.
autres	Altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie.

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de ZYKADIA® et d'inducteurs ou inhibiteurs puissants du CYP3A et de la P-gp doit être évitée car elle peut entraîner une modification de l'efficacité ZYKADIA®.

Si l'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut pas être évitée, il convient de diminuer d'un tiers la posologie de céritinib, arrondie à la valeur la plus proche d'un multiple de 150 mg.

Les agents réduisant l'acidité gastrique (IPP, anti-H2), peuvent altérer la solubilité du céritinib et diminuer sa biodisponibilité.

L'administration concomitante de céritinib et de substrats du CYP3A et/ou du CYP2C9 connus pour avoir une marge thérapeutique étroite doit être évitée. (ex : phénitoïne, warfarine, ciclospirine...)

Prudence en cas d'utilisation concomitante de céritinib et de substrats du CYP2A6, CYP2E1, de la BCRP, et de la P-gp.

Conseils à donner aux patients

 Les gélules doivent être avalées **entières avec de l'eau**, et ne doivent pas être mâchées ou écrasées. Elles doivent être prises à la **même heure** chaque jour avec de la **nourriture**.

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

 Ne pas consommer de millepertuis pendant le traitement, ni de pamplemousses ou de jus de pamplemousse.

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

 En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée.

 **Si une prise a été oubliée :**

- **Si la prise suivante est prévue dans plus de 12 heures**, prendre la dose oubliée dès que possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel ;
- **Si la prise suivante est prévue dans moins de 12 heures**, ne pas prendre la dose oubliée mais poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

 **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**

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

- troubles respiratoires, dyspnée, toux, fièvre
- fatigue, démangeaisons cutanées, coloration jaune de la peau, urines foncées, douleur du côté droit de l'abdomen
- douleur dans la poitrine, modification du rythme cardiaque, étourdissements, évanouissement, vertiges, essoufflement, gonflement des membres inférieurs.

Pour une information complète, se reporter au RCP.

