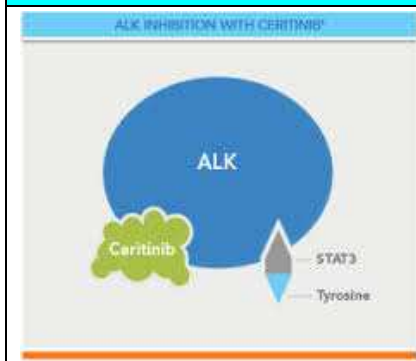


ZYKADIA® céritinib

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® 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.
- 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 DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Il est disponible dans les **pharmacies d'officine**.

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES

Une présentation est disponible sous plaquettes thermoformées de :



3 boîtes de 50 gélules dosées à 150 mg à 4 911€ TTC

A conserver à une température inférieure à 30°C. Con server hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie recommandée de ZYKADIA® est de : **450 mg** (3 gélules) par voie orale, **une fois par jour** avec la nourriture. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice risque reste favorable pour le patient.

INTERACTIONS

En raison de son métabolisme hépatique via le **CYP3A4**, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYP3A4 modifient la concentration du ZYKADIA®. Liste ci-dessous :

| INHIBITEURS CYP 3A4 = Toxicité accrue | INDUCTEURS CYP 3A4 = Efficacité moindre |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux, inhibiteurs de protéases Macrolides | Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses |

Céritinib est un substrat de la P-gp. S'il est administré avec des médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp, une modification de la concentration de céritinib est probable.

Céritinib agit sur la concentration des substrats du CYP3A4, CYP2C9, CYP2A6 et CYP2E1. L'administration concomitante de céritinib et de substrats du CYP3A4 présentant une marge thérapeutique étroite (cisapride, pimozide et quinidine par exemple) ou de substrats du CYP2C9 présentant une marge thérapeutique étroite (phénytoïne et warfarine par exemple) doit être évitée. Les substrats du CYP2A6 et du CYP2E1 à marge thérapeutique étroite doivent être également évités.

La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante de substrats de la BCRP (par exemple la rosuvastatine, le topotécan, la sulfasalazine) et de la P-gp (la digoxine, le dabigatran, la colchicine, la pravastatine) et l'apparition d'effets indésirables doit être étroitement surveillée.

Le céritinib montre une solubilité pH-dépendante et devient moins soluble quand ce dernier augmente. Les agents réduisant l'acidité peuvent altérer la solubilité du céritinib et réduire sa biodisponibilité.

La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie.

Tisanes ou préparation de phytothérapie : Attention aux nouvelles plantes dont les interactions sont inconnues.

| EFFETS INDESIRABLES | PREVENTION | CONDUITE A TENIR |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perte d'appétit, nausées, vomissements | A conseiller : boisson entre les repas, plusieurs petits repas légers, aliments à fort pouvoir calorique et absorption lente de la nourriture A éviter : aliments frits, gras ou épicés. | Traitement antiémétique standard éventuel. Le patient ne doit pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si vomissement >1 par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste en oncologie. |

| EFFETS INDESIRABLES | PREVENTION | CONDUITE A TENIR |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Diarrhée | A éviter : café, boissons glacées, lait, fruits et légumes crus, céréales, pain complet et l'alcool. Un traitement préventif antidiarrhéique est envisageable. | Surveillance particulière chez les patients > 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard (lopéramide) en complément d'une réhydratation orale (2 litres par jour) peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si ≥ 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée. Le QTc et les taux sériques d'électrolytes doivent être surveillés plus fréquemment |
| Fatigue | A conseiller : repos fréquent, bonne hygiène de vie, exercices légers (marche). | Recherche d'anémie, prudence en cas de conduite de véhicule. |
| Constipation | A conseiller : bonne hydratation et une activité physique régulière. | Le patient devrait boire au moins 2 litres d'eau par jour. |
| Anomalies hépatiques | Bilan hépatique à l'instauration du traitement puis de façon mensuelle pendant le traitement (surveillance des transaminases et hyperbilirubinémie). | Réduction de dose, interruption ou arrêt du traitement si indispensable : à voir avec le spécialiste. |
| Rash cutané | A conseiller : savon doux, agent hydratant. A éviter : expositions prolongées au soleil (écran solaire total). | Effets dose-dépendants. Antihistaminiques, corticothérapie locale ou générale si atteinte sévère. Discuter une diminution de posologie voire un arrêt avec le spécialiste en cas d'atteinte sévère. |
| Insuffisance rénale | Surveillance de la créatinine car risque d'insuffisance rénale | Voir avec le spécialiste si créatinine anormale |
| Troubles cardiaques, bradycardie, allongement de l'intervalle QT | Evaluation de l'intervalle QT avant le traitement (ECG). Surveiller périodiquement la kaliémie et la magnésémie. Correction d'une hypokaliémie ou d'une hypomagnésémie avant la mise en route du traitement. | 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'espace QT. |
| Toxicité pulmonaire | Surveillance étroite. | Arrêt du traitement devant des caractères de gravité des symptômes de toxicité pulmonaire. |

D'autres effets indésirables, à titre d'anémie, de douleurs abdominales, de troubles œsophagiens, de troubles de la vision, d'augmentation de la lipase et de l'amylase, d'hyperglycémie et d'hypophosphatémie peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS



ZYKADIA® se prend avec de la nourriture quotidiennement **en une prise par jour**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée.



Il ne faut pas jeter les **emballages entamés ni les gélules à la poubelle** mais les rapporter au **pharmacien pour aide dans les prises**.



Les gélules ne doivent pas être ouvertes, mâchées ou écrasées.



A conserver à une température inférieure à 30°C, dans l'emballage d'origine, hors de portée des enfants.



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les **médicaments, plantes ou tisanes (ex: millepertuis) avec ou sans ordonnance** qu'il prend ou qu'il souhaite prendre.



ZYKADIA® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par céritinib et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement L'innocuité du *céritinib* pendant l'allaitement n'a pas été établie.



Il ne faut pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.



Il ne faut pas arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.



Si une prise a été oubliée depuis moins de 12 heures, le patient peut prendre la dose manquante. Au-delà de 12 heures après un oubli, la dose manquée ne doit pas être rattrapée. La dose suivante sera prise à l'heure normale, le lendemain, sans la doubler. Merci de le noter dans le carnet de suivi.

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- rythme cardiaque lent ou irrégulier, modification de l'activité électrique du cœur (allongement intervalle Qt, bradycardie)
- signes d'atteintes hépatiques : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, nausées, perte d'appétit, urines foncées
- pneumonie : toux, difficultés à respirer, sifflements dans la poitrine, fièvre...
- signes de réaction allergique : difficultés pour respirer ou avaler, gonflement du visage, démangeaisons...



REMARQUES :

Pour une information complète, se reporter au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du 12/07/2018.

Remerciements : - Groupe VOCC B PL : Observatoire dédié au cancer BPL, réseaux OncoBretagne et ONCO Pays de la Loire, cliniciens, pharmaciens et infirmières d'établissements volontaires B PL, Conseils de l'Ordre B PL, Directions Régionales du Service Médical B PL, OMEDIT B PL, Cancéropôle Grand Ouest, Comité de patients et URPS B PL

- à l'ICO Angers Nantes