SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

CERITINIB - ZYKADIA®

Présentation

Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteurs des tyrosines kinases ALK	150 mg	

Indications AMM

- **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) avancé, anaplastic lymphoma kinase–positif (ALK positif), chez les patients adultes pré-traités par crizotinib,
- **cancer bronchique non à petites cellules** (CBNPC) avancé, anaplastic lymphoma kinase–positif (ALK positif), en première ligne (L1) chez les patients adultes.

Le statut ALK positif du CBNPC doit être confirmé pour l'instauration du traitement.

D'autres indications hors AMM peuvent parfois être proposées.

Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, pendant un repas	
En continu	

- Posologie : **450 mg (soit 3 gélules)** x 1/ jour (**Lire la note patient et/ou la note ANSM**).
- Adaptations de doses possibles jusqu'à 150 mg x 1/jour en fonction de la tolérance.
- Adaptation posologique si association avec un inhibiteur puissant du CYP3A4/5 (réduction d'un tiers de dose en arrondissant au plus proche multiple de 150 mg). En cas de bonne tolérance et de traitement au long cours par inhibiteur de CYP 3A4/5, réaugmentation possible par palier avec surveillance étroite du profil de tolérance.
- Adaptation possible à 750 mg (soit 5 gélules) x1/jour si prise en dehors d'un repas (2h avant ou 1 après le repas)
- En cas d'oubli : prendre la dose si retard < 12h.
- En cas de vomissement, ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante.
- Gélules à **avaler entières** avec un verre d'eau, sans être ouvertes, dissoutes ou dispersées.
- Gélules à prendre à heure fixe **au cours d'un repas.**
- Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les gélules dans un pilulier

Conditions de prescription et délivrance

- Disponible en **pharmacie de ville**
- Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie,
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Hématologique			
Anémie	TRES FREQUENT		Surveillance NFS régulière
Métabolisme			
Hyperglycémie	FREQUENT	3 ou 4	Glycémie à jeun à l'initiation puis régulièrement. Prescription possible de médicaments correcteurs. Arrêt provisoire si glycémie > 250 mg/dL.
Hypophosphatémie	FREQUENT	3 à 4	Surveillance régulière de la phosphatémie
Oculaire			
Trouble de la vision	FREQUENT		Examen ophtalmologique si troubles persistants
Cardiaque			
Allongement de l'intervalle QT	FREQUENT		Surveillance : ECG, ionogramme sanguin dont kaliémie, fréquence cardiaque et pression artérielle. Non recommandé si syndrome du QT long congénital. Arrêt provisoire ou définitif selon l'augmentation du QT
Bradycardie	FREQUENT		En cas de Bradycardie : rechercher d'autres médicaments bradycardisants associés. Arrêt provisoire ou définitif selon l'intensité de la bradycardie
Péricardite	FREQUENT	3 ou 4	
Pulmonaire			
Pneumopathie	FREQUENT	3 ou 4	Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes. **Arrêt définitif du traitement en cas de pneumopathie confirmé** au ceritinib.
Gastro-Intestinale			
Diminution de l'appétit	TRES FREQUENT		
Diarrhée	TRES FREQUENT	3 ou 4	Diarrhée : Alimentation pauvre en fibres avec féculents, carotte, banane et éviter fruits et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques
Nausées/Vomissements	TRES FREQUENT	3 ou 4	Nausée : Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques
Constipation	TRES FREQUENT		Constipation : Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs
Douleurs abdominales	TRES FREQUENT		
Troubles œsophagiens	TRES FREQUENT		
Pancréatite	RARE		Pancréatite : surveillance régulière de la lipasémie et et l'amylasémie (à l'initiation, puis régulièrement). Si toxicité grade 3 : interruption possible du traitement puis reprise au palier de dose inférieure.
Hépatique			

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Anomalies du bilan hépatique	FREQUENT		Surveillance par un bilan hépatique régulier (initiation, toutes les 2 semaines pendant les 3 mois, puis mensuel). En cas d'élévation des transaminases, une surveillance hépatique plus fréquente des transaminases et de la bilirubine totale doit être mise en place
Hépatotoxicité	FREQUENT	3 ou 4	Arrêt possible du traitement en fonction de l'augmentation des transaminases et bilirubine
Cutanée			
Rash	TRES FREQUENT		Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total. Prescription possible d'antibiotiques ou de corticoïdes topiques, d'antihistaminique ou de corticoïde par voie orale
Rein et voie urinaire			
Insuffisance rénale	FREQUENT		
Altération de la fonction rénale	FREQUENT		
Troubles généraux			
Asthénie	FREQUENT	1 à 3	

La prise en charge des effets indésirables doit se faire dans la majorité des cas par une interruption du traitement par ceritinib jusqu'à l'amélioration des symptômes, puis reprise du traitement au palier de dose inférieur. Si l'ensemble des mesures correctives n'a pas conduit à une amélioration des symptômes, le traitement par ceritinib doit être arrêté définitivement.

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale » de l'Institut National du Cancer

Populations particulières et recommandations

- **Insuffisance hépatique** : Métabolisation hépatique importante et élimination biliaire. **Aucune adaptation** de posologie en cas d'insuffisance hépatique légère. En l'absence de données, non recommandé en cas d'insuffisance **hépatique modérée à sévère.**
- **Insuffisance rénale** : Elimination rénale mineure. Aucune adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.
- **Patients âgés** : Aucune adaptation de la posologie chez le sujet âgé.

Bilan biologique

Bilan hépatique (initiation, toutes les 2 semaines pendant 3 mois puis mensuel) , un bilan hydro électrolytique régulier (notamment kaliémie), bilan glucidique (initiation, puis régulièrement), lipasémie et amylasémie (initiation puis régulièrement)

Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 3 mois après l'arrêt. Allaitement contre-indiqué.

Surveillance clinique

Cardiaque : surveillance régulière par ECG, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.
Pulmonaire : toux, dyspnée ou autres symptômes évocateurs de pneumopathie.

Métabolismes et transporteurs

	3A4/5	P-gp	2C9	2E1	BCRP	2A6
Substrat						
Inducteur						
Inhibiteur						

Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré

Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp : **Augmentation des concentrations plasmatiques du céritinib, pouvant majorer les effets indésirables**

[3A4, P-gp] Antihypertenseurs et antiarythmiques : Amiodarone, diltiazem, verapamil etc. **[3A4, P-gp] Antifongiques azolés** : Fluconazole, kétonazole, voriconazole, etc. **[3A4] Antibiotiques macrolides** : Clarithromycine, télithromycine, éryhthromycine, etc. (sauf spiramycine) **[3A4] Antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : Indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, etc. **[P-gp] Antidépresseurs**: Fluoxétine, paroxétine, sertraline **[P-gp] Ciclosporine, tacrolimus**	**Conseil(s) :** Association déconseillée avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : Si maintien nécessaire prévoir une adaptation posologique en cas d'association (réduction d'1/3 de la posologie initiale) Précaution d'emploi pour les autres inhibiteurs et inhibiteurs P-gp : Surveillance clinique.

Avec les inducteurs puissants du CYP3A ou de la P-gp : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique**

[3A4, P-gp] Antiépileptiques : Carbamazépine,oxcarbazepine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone **[3A4, P-gp] Antibiotiques** : Rifampicine, rifabutine **[3A4, P-gp] Autres:** Efavirenz, bosentan, névirapine	**Conseil(s) :** Association déconseillée. Surveillance clinique et pharmacologique en cas d'association. Précaution d'emploi pour les autres inducteurs et inducteurs P-gp : Surveillance clinique.

Avec les anti-acides : **Diminution de l'absorption digestive pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique. Le ceritinib montre une solubilité PH-dépendante**

Anti-H2 : Cimétidine, ranitidine IPP : Esomeprazole, omeprazole, pantoprazole, lansoprazole Pansements gastro-intestinaux	**Conseil(s) :** IPP : Prudence en cas d'association Anti-H2 : A administrer de préférence 10 heures avant ou 2 heures après la prise de céritinib Pansements gastriques : A administrer 2 heures avant ou 2 heures après la prise de céritinib

MEDICAMENTS DONT LA CONCENTRATION PLASMATIQUE PEUT ETRE AUGMENTEE PAR LE CERITINIB

Avec les médicaments substrats de la P-gp *(liste non exhaustive, anticancéreux non reportés)* :

Cardiovasculaires : Digoxine, amiodarone, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, quinidine, clopidogrel, bisoprolol, celiprolol, diltiazem,verapamil, colchicine **Antirétroviraux** : Saquinavir, maraviroc, atorvastatine **Immunodépresseurs** : Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Autres**: Lopéramide, ondansetron, citalopram, methadone, phenobarbital, venlafaxine, atorvastatine, fluvastatine, repaglinide	**Conseil(s) :** Précaution d'emploi : Surveillance clinique

Avec les médicaments substrats des CYP 3A4 et/ou 2C9 , ± BCRP :

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com

Antihypertenseurs et antiarythmiques: Amiodarone, carvedilol, diltiazem, verapamil, quinidine, clopidrogel, amlodipine, nifedipine **Anticoagulants** : Rivoraxaban, apixaban, warfarine, fluindione, acenocoumarol **Immunosuppresseurs** : Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus **Antirétroviraux** : Atazanavir, darunavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir **Antiépileptiques** : carbamazepine, phénytoïne, acide valproïque, phénobarbital **Autres médicaments** : Alprazolam, midazolam, clonazepam, zolpidem, zopiclone, amitriptiptyline, clomipramine, clozapine, colchicine, cortisol, cyclophosphamide, désogestrel, fentanyl, méthadone, mirtazapine, prasugrel, rosuvastatine, simvastatine, sertraline, ticagrelor, dexamethasone, oxycodone, tramadol, clarythromycine, rifabutine, loratadine	**Conseil(s) :** **Association déconseillée** pour les substrats à marge thérapeutique étroite. Surveillance clinique et pharmacologique. Adaptations posologiques des substrats

MEDICAMENTS SUSCEPTIBLE D'AUGMENTER L'INTERVALLE QT

Médicaments hypokaliémiants: Diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, corticoïdes, amphotéricine B **Antiarythmiques :** Quinidine, amiodarone, sotalol, flécaïnide, propafénone, etc **Antihistaminiques H1 Anti-infectieux :** Cotrimoxazole, erythromycine, kétoconazole, itraconazole, miconazole, moxifloxacine,etc **Neuroleptiques :** Amilsupride, chlorpromazine, clozapine,cyamémazine, halopéridol, lévopromazine, loxapine, olanzapine, rispéridone, sulpiride, tiapride, etc **Autres :** Antidépresseurs imipraminiques, citalopram, lithium, torémifène, etc	**Conseil(s) :** Surveillance de l'intervalle QT renforcé en cas d'association avec ces médicaments

Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

Inhibiteur du CYP 3A4 : Jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

Plantes pouvant favoriser un allongement de l'intervalle QT : Boldo, Fucus, Ginseng asiatique, Orange de Séville, Pissenlit

Antioxydants : Thé vert (en quantité importante), Sélénium, Vitamines C et E (à forte dose), Desmodium

ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International .
Fondé(e) sur une œuvre à https://oncolien.sfpo.com.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à https://www.sfpo.com