RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté Égalité Fraternité

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

FICHE MÉDICAMENTS

CÉRITINIB
[ZYKADIA®]

Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant ALK

PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Traitement des cancers du poumon non à petites cellules avec mutations activatrices d'ALK

- Traitement en une prise par jour, tous les jours, toujours à la même heure.
- À prendre à jeun ; ne pas consommer de nourriture au minimum pendant les deux heures qui précèdent et les deux heures qui suivent la prise.
- Les gélules doivent être avalées entières avec de l'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.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

- **Prescription hospitalière, réservée aux spécialistes et services de cancérologie et oncologie médicale.**
- **Dispensation en pharmacie de ville.**

– Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche.
Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
– Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : http://e-cancer.fr/ rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : http://www.ansm.sante.fr.
– Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1

Résomedit Le réseau des OMéDITs
ACORESCA Association des Coordinateurs de Réseaux de Cancérologie

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Syncopes

- Consultation cardiologique préconisée ; dans l'attente, réaliser rapidement un ECG et, en l'absence d'anomalie, ne pas interrompre le céritinib.

Allongement du QTc notamment en cas de troubles ioniques ou de prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc

- **QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés :** interrompre le céritinib jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (QTc ≤ 450 ms) ou à la valeur de base.
- **QTc > 500 ms et allongement > 60 ms par rapport à ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère :** arrêt définitif du céritinib.

Bradycardie notamment en cas de prescription concomitante d'un médicament bradycardisant

- **Bradycardie asymptomatique :** aucun ajustement posologie n'est nécessaire.
- **Bradycardie symptomatique :** avis cardiologique requis ; le diagnostic d'une bradycardie doit être confirmé (holter ECG) et le céritinib doit être interrompu.

Dysfonction ventriculaire gauche notamment si âge > 75 ans, de maladie ou de facteurs de risque cardiovasculaire

- **Signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque :** dosage du BNP (ou NT-proBNP) pour orienter le diagnostic et adresser le patient à un cardiologue.

Pneumopathie interstitielle notamment si atteinte interstitielle préexistante et dans les 15 premiers jours de traitement

- **Apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires :** interruption du traitement et prise en charge spécialisée en pneumologie en urgence pour écarter une atteinte pulmonaire interstitielle.

Troubles digestifs

- **Nausées et vomissements :** traitement symptomatique, en plus des mesures hygiéno-diététiques ; il est conseillé de prescrire, en première intention, des agents tels que le métoclopramide ou la métopimazine. Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- **Diarrhées :** rechercher une autre cause que le céritinib (notamment infectieuse) ; il est préconisé de prescrire un antidiarrhéique de type anti-sécrétoire. Surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée à considérer.
- **Constipation :** prescription d'un laxatif n'induisant pas d'hypokaliémie (PEG/macrogol en 1re intention).
- **Dyspepsie :** mesures hygiéno-diététiques (adaptation du régime) ; l'utilisation d'antiacides gastriques n'est pas recommandée en 1re intention et, si elle est nécessaire, doit tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec le céritinib.

Atteintes hépatiques

- **Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique :** bilan hépatique.
- **Élévation isolée des ASAT et/ou ALAT inférieure à 5 fois les LSN :** surveillance plus rapprochée.
- **Élévation isolée des ASAT et/ou ALAT supérieure à 5 fois les LSN :** interruption sans délai du traitement et avis du médecin prescripteur.
- **Élévation concomitante des enzymes hépatiques et de la bilirubine :** interruption provisoire ou arrêt définitif à envisager.

Pancréatite

- **Douleurs abdominales (suspicion de pancréatite) :** dosage de la lipase sérique.

Troubles électrolytiques

- La cause de ces anomalies biologiques doit être recherchée ; en pratique, elles sont souvent liées à des épisodes de diarrhées.

Anémies, neutropénies, leucopénies

- **Fièvre ou signes cliniques d'infection :** contrôle de l'hémogramme en urgence.
- **PNN ≤ 1,0 Giga/L (1 000 par mm³) :** interruption immédiate du traitement et avis du médecin prescripteur.
- **Hémoglobine ≤ 8 g/dL :** interruption immédiate du traitement et avis du médecin prescripteur.

Hyperglycémie

- **Hyperglycémie persistante > 250 mg/dL (13,9 mmol/l) malgré un traitement antihyperglycémique optimal :** interruption provisoire ou arrêt définitif du céritinib.

Face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Œdèmes **notamment chez les femmes et en cas de facteurs favorisants (dont hypo-albuminémie).**

- En cas d'œdèmes, il est nécessaire d'éliminer une origine cardiaque. La prise en charge repose ensuite sur les mesures hygiéno-diététiques. Les diurétiques ne sont pas recommandés en 1re intention en raison du risque associé de troubles ioniques et d'allongement du QTc.

Fatigue

- Poursuite du céritinib à la même dose ; mise à part la prise en charge des autres causes (anémie), une activité physique adaptée peut être préconisée.

SURVEILLER VOTRE PATIENT

À adapter au patient et à la situation, et en l'absence de recommandation particulière du médecin prescripteur

Examens cliniques et interrogatoire

- Consultation dans les 15 premiers jours de traitement pour détecter précocement les effets indésirables (notamment cardiaques et pulmonaires).

Suivi biologique

- Dosage des transaminases et de la bilirubine :
  - à l'instauration du traitement ;
  - puis toutes les semaines pendant les 2 premiers mois du traitement ;
  - puis tous les mois.
- Ionogramme sanguin trimestriel (notamment kaliémie et calcémie corrigée).
- Hémogramme réalisé conjointement aux autres bilans biologiques, dans les premiers mois de traitement.
- Mesure périodique de la glycémie à jeun ou lorsque cela est cliniquement justifié.

Suivi cardiologique

- ECG de référence (avant l'instauration et contrôlé dans les 15 premiers jours de traitement) puis :
  - en cas de complications cardiaques ou ajustements de dose ;
  - mensuel en cas de co-prescription d'un médicament allongeant le QTc (sétrons, quinolones, amiodarone…).
- Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente :
  - bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois ;
  - puis tous les 3 mois pendant la 1re année ;
  - puis régulièrement.
- Mesure de la pression artérielle et contrôle régulier de la fréquence cardiaque.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM. Il est conseillé que le pharmacien réalise une analyse des interactions.

Risque d'augmentation de la toxicité

- Molécules torsadogènes ou susceptibles d'allonger le QTc (sétrons, quinolones, amiodarone…), bradycardisantes (y compris bêtabloquants collyre), hypokaliémiantes ; inhibiteurs puissants CYP3A4 (dont jus de pamplemousse, conazoles antifongiques, certains macrolides comme l'érythromycine…), inhibiteurs puissants P-gp (Clarithromycine, érythromycine, azithromycine, amiodarone, vérapamil, ciclosporine, tacrolimus).

Risque de diminution de l'efficacité

- Inducteurs puissants CYP450 (dont millepertuis, alcool en prise chronique, rifampicine, anticonvulsivants tels que carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne…) ; inducteurs puissants P-gp (Millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine) ; antiacides.

INFORMER VOTRE PATIENT

Ce qui peut gêner le patient

- Troubles digestifs : nausées et vomissements, diarrhées ou constipation, dyspepsie.
- Œdèmes.
- Syncope.
- Fatigue.

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée).
- Symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs).
- Diarrhées et/ou vomissements sévères ou persistants.
- Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées, vomissements, fièvre, ictère et douleurs abdominales).
- Suspicion d'une pancréatite (douleur abdominale inexpliquée).
- Signes cliniques d'infection (fièvre, frissons, toux).
- Syncope.

Ainsi que tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Grossesse et fertilité

- Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Le céritinib est non recommandé pendant la grossesse. La fécondité masculine ou féminine pourrait être affectée par un traitement par céritinib. Les hommes et les femmes devraient recevoir des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement.

Allaitement

- Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec céritinib en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de ce médicament à l'ensemble des professionnels de santé qui le prennent en charge.
- L'automédication n'est pas recommandée.
- Les patients peuvent déclarer eux-mêmes un effet indésirable auprès de l'ANSM (http://www.ansm.sante.fr).

e-cancer.fr **L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa**

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-298-9 / ISBN NET : 978-2-37219-299-6 RÉF. FICCERITINIB17