

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

céritinib

ZYKADIA 150 mg, gélule

B/150 (CIP : 34009 300 156 98)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S

Code ATC	L01XE28 (inhibiteurs de protéine kinase)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	06/05/2015 (procédure centralisée) dans le traitement de seconde ligne du cancer bronchique non à petites cellules [CBNPC] ALK+ ; 23/06/2017 : extension d'indication dans le traitement de première ligne du CBNPC ALK+.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament soumis à surveillance particulière pendant le traitement
Conditions actuelles de prise en charge	☒ Sécurité Sociale : taux _____ 100%__ ☒ Collectivités

02 CONTEXTE

Le laboratoire a informé la Commission de modifications du RCP du ZYKADIA 150 mg portant notamment sur le **remplacement de la posologie à 750 mg/jour à jeun par 450 mg/jour avec de la nourriture**.

Cette modification de la posologie s'accompagne de la mise à disposition d'une nouvelle présentation de ZYKADIA 150 mg en boîte de 90 gélules, destinée à remplacer définitivement celle en boîte de 150 gélules (cf. avis de la CT du 17/10/2018 pour l'inscription de cette nouvelle présentation).

03 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Des modifications de RCP sont intervenues le 23 avril et le 06 juillet 2018 et ont concerné notamment les rubriques suivantes :

Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration :

- Remplacement de la posologie 750 mg/jour à jeun par 450 mg/jour avec de la nourriture

Ce nouveau schéma est supporté par les données de l'étude de phase I ASCEND-8, dont l'objectif principal (partie 1 de l'étude) était de comparer la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du céritinib 450 mg/jour ou 600 mg/jour avec un repas pauvre en graisses à celle du céritinib 750 mg/jour pris à jeun, chez 137 patients prétraités ou naïfs de traitement pour leur maladie métastatique. Dans cette étude, l'exposition systémique au céritinib à l'état d'équilibre à la posologie 450 mg/jour avec un repas pauvre en graisses a été similaire à celle obtenue à la posologie 750 mg/jour à jeun. La posologie 750 mg/jour reste une option pour les patients ne pouvant pas prendre le traitement avec de la nourriture.

Une analyse intermédiaire (au 26/07/2017) portant sur 89 patients ayant reçu du céritinib à la posologie 450 mg/jour avec un repas pauvre en graisses a montré que l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux (en particulier vomissements, diarrhées et nausées) était moindre par rapport à la posologie 750 mg/jour pris à jeun (cf. rubrique 4.8 ci-dessous). Cette analyse intermédiaire suggère par ailleurs une efficacité similaire en termes de taux de réponse objective avec les posologies 450 mg/jour avec un repas pauvre en graisses et 750 mg/jour à jeun dans le sous-groupe des patients naïfs de traitement pour leur maladie métastatique.

- **Patients avec insuffisance hépatique: ajout de la nécessité d'une adaptation de la posologie (réduite d'environ un tiers) chez les patients avec insuffisance hépatique sévère, suite aux résultats d'une étude pharmacocinétique de phase I en dose unique à la posologie de 750 mg/jour à jeun chez des patients ayant une insuffisance hépatique (étude A2110) et d'une étude de modélisation pharmacocinétique.** La non-recommandation chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère a été supprimée et le RCP précise maintenant qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. A noter que deux cas d'aggravation d'une encéphalopathie hépatique sous-jacente ont été rapportés avec le cécitinib dans l'étude A2110.

Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Ajout d'un paragraphe concernant les effets indésirables hépatiques, avec mention qu'un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis une fois par mois. La posologie doit également être adaptée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (cf. rubrique 4.2).
- Mise à jour du paragraphe concernant les effets indésirables gastro-intestinaux.

Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Mise à jour du paragraphe concernant les interactions avec les aliments et les boissons, en ligne avec les résultats de l'étude ASCEND-8 et la modification de la rubrique 4.2 du RCP.

Rubrique 4.8 Effets indésirables

Mise à jour de la fréquence des effets indésirables gastro-intestinaux basée sur la population de patients traités par cécitinib 450 mg/jour avec de la nourriture (N=89 patients) dans l'étude ASCEND-8 (analyse du 26/07/2017): des diarrhées ont été rapportées chez 56,2% des patients (versus 82,1% dans les 7 études cliniques menées avec la posologie 750 mg/jour à jeun), des nausées chez 44,9% des patients (versus 74,7%) et des vomissements chez 34,8% des patients (versus 63,2%). Ces effets indésirables restent dans la catégorie « Très fréquent ».

Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Ajout des résultats de l'étude de phase I ASCEND-8 (cf. plus haut).

Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ajout des résultats de l'étude de phase I ASCEND-8 (cf. plus haut).

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

La Commission souligne l'importance de la bonne information des professionnels de santé et des patients concernant la modification de la posologie et du mode d'administration de ZYKADIA.

ANNEXE – Tableau face-face des modifications de RCP

Version du RCP lors du précédent examen par la Commission (avis du 13/12/2017)	Version du RCP au 06/07/2018
4. DONNÉES CLINIQUES 4.2 Posologie et mode d'administration [...] <u>Posologie</u> La posologie recommandée de Zykadia est de 750 mg une fois par jour, par voie orale, à la même heure chaque jour. La dose maximale recommandée est de 750 mg par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé. 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. Zykadia doit être arrêté chez les patients ne pouvant tolérer la dose de 300 mg par jour. <u>Adaptation posologique due à des effets indésirables</u> Une interruption temporaire du traitement et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance de chaque patient. Si une réduction de la posologie est nécessaire en raison d'un effet indésirable du médicament (EI), cette diminution doit s'effectuer par paliers de 150 mg par jour. L'identification précoce et la prise en charge rapide des EI par les mesures thérapeutiques standards doivent être envisagées. Au moins une adaptation posologique a été nécessaire chez environ 62,2 % des patients ayant débuté le traitement à la dose recommandée de 750 mg à cause des effets indésirables, avec un délai médian pour la première diminution de dose d'environ 7 semaines. Le tableau 1 résume les recommandations de réduction de la	4. DONNÉES CLINIQUES 4.2 Posologie et mode d'administration [...] <u>Posologie</u> La posologie recommandée de Zykadia est de 750450 mg une fois par jour, par voie orale, <u>avec de la nourriture</u>, à la même heure chaque jour. La dose maximale recommandée <u>avec de la nourriture</u> est de 750450 mg par jour, par voie orale. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé. 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. <u>Si des vomissements surviennent au cours du traitement, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais doit continuer avec la prochaine dose prévue.</u> Zykadia doit être arrêté chez les patients ne pouvant tolérer la dose de 300150 mg par jour <u>prise avec de la nourriture</u>. <u>Adaptation posologique due à des effets indésirables</u> Une interruption temporaire du traitement et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité d'emploi et de la tolérance de chaque patient. Si une réduction de la posologie est nécessaire en raison d'un effet indésirable du médicament (EI) <u>ne figurant pas dans le Tableau 1</u>, cette diminution doit s'effectuer par paliers de 150 mg par jour. L'identification précoce et la prise en charge rapide des EI par les mesures thérapeutiques standards doivent être envisagées. <u>Chez les patients traités par 450 mg de Zykadia pris avec de la nourriture, 10 % des patients ont eu un évènement indésirable nécessitant au moins une diminution de la dose et 42 % des patients ont eu un évènement indésirable nécessitant au moins une interruption de la prise du traitement.</u>Au moins une adaptation posologique a été

posologie, d'interruption ou d'arrêt du traitement par Zykadia pour la prise en charge de certains EI.

Tableau 1 Recommandations d'adaptation posologique de Zykadia et de prise en charge des effets indésirables

Critères	Administration de Zykadia
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) avec un taux de bilirubine totale $\leq 2 \times$ LSN	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à un retour aux valeurs de référence ou à des valeurs $\leq 3 \times$ LSN, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.
Élévation du taux d'ASAT ou d'ALAT > $3 \times$ LSN accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale > $2 \times$ LSN (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.
Pneumopathie liée au traitement quel que soit le grade	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.
Intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) > 500 ms sur au moins deux électrocardiogrammes (ECG) distincts	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un intervalle QTc ≤ 480 ms, contrôler et corriger si nécessaire les taux d'électrolytes puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.

~~nécessaire chez environ 62,2 % des patients ayant débuté le traitement à la dose recommandée de 750 mg à cause des effets indésirables, avec un délai~~ Le délai médian pour la première diminution de dose ~~qu'elle qu'en soit la raison était de 8 d'environ 7~~ semaines.

Le tableau 1 résume les recommandations de réduction de la posologie, d'interruption ou d'arrêt du traitement par Zykadia pour la prise en charge de certains EI.

Tableau 2 Recommandations d'adaptation posologique de Zykadia et de prise en charge des effets indésirables

Critères	Administration de Zykadia
<u>Nausées, vomissements ou diarrhées graves ou intolérables malgré un traitement anti-émétique ou anti-diarrhéique optimal</u>	<u>Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à amélioration, puis reprendre le traitement en réduisant la dose de 150 mg.</u>
Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) avec un taux de bilirubine totale <u>concomitant</u> $\leq 2 \times$ LSN	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à un retour aux valeurs de référence <u>des taux ALAT/ASAT</u> ou à des valeurs $\leq 3 \times$ LSN, puis reprendre le traitement <u>en réduisant la dose de 150 mg au palier de dose inférieur.</u>
Élévation du taux d'ASAT ou d'ALAT > $3 \times$ LSN accompagnée d'une élévation du taux de bilirubine totale > $2 \times$ LSN (en l'absence de cholestase ou d'hémolyse)	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.
<u>Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pp</u> pneumopathie liée au traitement quel que soit le grade	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.

Intervalle QTc > 500 ms ou allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence, avec torsades de pointes, ou tachycardie ventriculaire polymorphe ou signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.	Intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTc) > 500 ms sur au moins deux électrocardiogrammes (ECG) distincts	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un intervalle QTc ≤ 480 ms, contrôler et corriger si nécessaire les taux d'électrolytes puis reprendre le traitement en réduisant la dose de 150 mg au palier de dose inférieur.
		Intervalle QTc > 500 ms ou allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence, avec torsades de pointes, ou tachycardie ventriculaire polymorphe ou signes/symptômes d'arythmie grave	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia.

Bradycardie^a (symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale)	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique (grade ≤ 1) ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 battements par minute (bpm). Évaluer les médicaments concomitants connus pour entraîner une bradycardie, y compris les médicaments antihypertenseurs. Si un traitement concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est réajustée, reprendre le traitement par Zykadia à la dernière dose administrée dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm. Si aucun traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié, ou si le traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est pas arrêté ou sa posologie réajustée, reprendre le traitement par Zykadia au palier de dose inférieur dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm.	Bradycardie^a (symptomatique, potentiellement sévère et médicalement significative, nécessitant une intervention médicale)	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique (grade ≤ 1) ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 battements par minute (bpm). Évaluer les médicaments concomitants connus pour entraîner une bradycardie, y compris les médicaments antihypertenseurs. Si un traitement concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est réajustée, reprendre le traitement par Zykadia à la dernière dose administrée dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm. Si aucun traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié, ou si le traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est pas arrêté ou sa posologie réajustée, reprendre le traitement par Zykadia <u>en réduisant la dose de 150 mg au palier de dose inférieur</u> dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm.
---	---	---	---

Bradycardie ^a (conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention urgente)	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia si aucun médicament concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié. Si un traitement concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est réajustée, reprendre le traitement par Zykadia à une dose réduite de deux paliers dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, avec des contrôles fréquents ^b .	Bradycardie ^a (conséquences menaçant le pronostic vital, nécessitant une intervention urgente)	Arrêter définitivement le traitement par Zykadia si aucun médicament concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié. Si un traitement concomitant favorisant la bradycardie est identifié et arrêté, ou si sa posologie est réajustée, reprendre le traitement par Zykadia <u>en réduisant la dose à une dose réduite de deux paliers 150 mg</u> dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, avec des contrôles fréquents ^b .
Nausées, vomissements ou diarrhée sévères (grade 3) ou intolérables malgré un traitement antiémétique ou antidiarrhéique optimal	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à l'amélioration des symptômes, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.	Nausées, vomissements ou diarrhée sévères (grade 3) ou intolérables malgré un traitement antiémétique ou antidiarrhéique optimal	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à l'amélioration des symptômes, puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.
Hyperglycémie persistante supérieure à 250 mg/dl malgré un traitement antihyperglycémique optimal	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à ce que l'hyperglycémie soit contrôlée de manière adéquate puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur. Si un contrôle adéquat de la glycémie ne peut être obtenu malgré une prise en charge médicale optimale, arrêter définitivement le traitement par Zykadia.	Hyperglycémie persistante supérieure à 250 mg/dl malgré un traitement antihyperglycémique optimal	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'à ce que l'hyperglycémie soit contrôlée de manière adéquate puis reprendre le traitement <u>au palier en réduisant la dose de 150 mg dose inférieur</u> . Si un contrôle adéquat de la glycémie ne peut être obtenu malgré une prise en charge médicale optimale, arrêter définitivement le traitement par Zykadia.
Augmentation de la lipasémie ou de l'amylasémie de grade ≥ 3	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour de la lipasémie ou de l'amylasémie à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement au palier de dose inférieur.	Augmentation de la lipasémie ou de l'amylasémie de grade ≥ 3	Interrompre le traitement par Zykadia jusqu'au retour de la lipasémie ou de l'amylasémie à un grade ≤ 1 , puis reprendre le traitement <u>en réduisant la dose au palier de dose de 150 mg inférieur</u> .

^a Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm) ^b Arrêter définitivement en cas de récurrence.	^a Fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute (bpm) ^b Arrêter définitivement en cas de récurrence.
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant un traitement par Zykadia doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A est inévitable, la dose doit être réduite d'approximativement un tiers (cette dose n'a pas été évaluée cliniquement), arrondie à la valeur la plus proche d'un multiple de 150 mg. La tolérance doit être étroitement surveillée chez ces patients. Afin d'éviter un éventuel sous-dosage, en cas de traitement concomitant au long cours avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et en l'absence d'intolérance à la réduction de dose, la posologie pourra être ré-augmentée sous réserve d'un suivi attentif de la tolérance. A l'arrêt du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par ceritinib sera repris à la posologie initiale (avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A). [...] <u>Mode d'administration</u> Zykadia est à usage oral. Les gélules doivent être administrées par voie orale, une fois par jour, à la même heure chaque jour. Elles doivent être avalées entières avec de l'eau et ne doivent pas être	<u>Inhibiteurs puissants du CYP3A</u> L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant un traitement par Zykadia doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A est inévitable, la dose doit être réduite d'approximativement un tiers (cette dose n'a pas été évaluée cliniquement), arrondie à la valeur la plus proche d'un multiple de 150 mg. La tolérance doit être étroitement surveillée chez ces patients. Afin d'éviter un éventuel sous-dosage, en cas de traitement concomitant au long cours avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 et en l'absence d'intolérance à la réduction de dose, la posologie pourra être ré-augmentée sous réserve d'un suivi attentif de la tolérance. A l'arrêt du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par ceritinib sera repris à la posologie initiale (avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A). <u>Populations particulières</u> [...] <u>Insuffisance hépatique</u> <u>D'après les données disponibles, le céritinib est principalement éliminé par le foie. Des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la posologie doit être diminuée d'environ un tiers, en arrondissant à la plus proche dose multiple de 150 mg (voir rubriques 4.4 et 5.2). Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.</u> [...] <u>Mode d'administration</u> Zykadia est à usage oral. Les gélules doivent être administrées par

mâchées ou écrasées. Les gélules doivent 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 (voir rubrique 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Pneumopathie interstitielle diffuse/Pneumopathie

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) / pneumopathie sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été observés chez des patients traités par céritinib lors des études cliniques. Dans la plupart des cas sévères/ cas menaçant le pronostic vital, l'interruption

voie orale, une fois par jour avec de la nourriture, à la même heure chaque jour. Il est important que Zykadia soit pris avec de la nourriture pour atteindre l'exposition appropriée. La prise de nourriture peut aller d'un repas léger à un repas complet (voir rubrique 5.2)

Pour les patients qui présentent une affection médicale concomitante et qui sont dans l'incapacité de prendre Zykadia avec de la nourriture, veuillez-vous référer à la rubrique 4.5.

Les gélulesElles doivent être avalées entières avec de l'eau et ne doivent pas être mâchées ou écrasées. ~~Les gélules doivent 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 (voir rubrique 5.2).~~

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité sont survenus chez 1,1 % des patients traités par céritinib dans les études cliniques. Des élévations de grade 3 ou 4 du taux d'ALAT ont été observées chez 25 % des patients. La plupart des cas ont pu être contrôlés en interrompant le traitement et/ou en réduisant la posologie. Peu d'événements ont nécessité l'arrêt du traitement.

Un bilan hépatique (comprenant un dosage d'ALAT, d'ASAT et de la bilirubine totale) doit être réalisé avant l'instauration du traitement, toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois, puis une fois par mois. En cas d'élévation des transaminases, une surveillance plus fréquente des transaminases hépatiques et de la bilirubine totale doit être mise en place si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8). Des précautions particulières doivent être prises lors du traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère et la posologie doit être adaptée (voir rubrique 4.2). L'expérience est limitée chez ces patients et a montré une aggravation de l'affection hépatique sous-jacente (encéphalopathie hépatique) chez 2 patients sur 10 exposés à des doses uniques de 750 mg de céritinib à jeun (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). D'autres facteurs, en dehors du traitement étudié, pourraient

du traitement a conduit à une amélioration ou une résolution des symptômes.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une pneumopathie. Les autres causes potentielles de pneumopathie doivent être exclues et le traitement par Zykadia arrêté définitivement en cas de diagnostic de pneumopathie associée au traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des patients traités par céritinib dans les études cliniques (voir rubriques 4.8 et 5.2), ce qui peut entraîner un risque accru de tachyarythmie ventriculaire (par exemple, torsade de pointes) ou de mort subite.

L'utilisation de Zykadia chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital doit être évitée. Les bénéfices et les risques potentiels liés au céritinib doivent être pris en compte avant de débiter le traitement chez les patients présentant une bradycardie préexistante (fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute [bpm]), les patients ayant des antécédents ou des prédispositions à un allongement de l'intervalle QTc, les patients traités par des anti-arythmiques ou par d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et les patients présentant une pathologie cardiaque significative et/ou des troubles électrolytiques préexistants. Une surveillance régulière par ECG et un suivi régulier des électrolytes (du potassium par exemple) sont recommandés chez ces patients. En cas de vomissements, de diarrhée, de déshydratation ou d'altération de la fonction rénale, corriger le déséquilibre en électrolytes lorsque cela est cliniquement justifié. Le traitement par Zykadia doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc > 500 ms ou une variation de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence et des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes/symptômes d'arythmie grave. Le traitement par Zykadia doit être interrompu chez les patients ayant développé un allongement de l'intervalle QTc

avoir eu un impact sur les événements observés d'encéphalopathie hépatique, cependant la relation entre le traitement étudié et les événements ne peut pas être complètement exclue. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2).

[...]

Pneumopathie interstitielle diffuse/Pneumopathie

Des cas de ~~pneumopathie interstitielle diffuse~~ (PID/pneumopathie sévères, menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été observés chez des patients traités par céritinib lors des études cliniques. Dans la plupart des cas sévères/ cas menaçant le pronostic vital, l'interruption du traitement a conduit à une amélioration ou une résolution des symptômes.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de déceler tout symptôme pulmonaire évocateur d'une PID/pneumopathie. Les autres causes potentielles de PID/pneumopathie doivent être exclues et le traitement par Zykadia arrêté définitivement en cas de diagnostic de PID/pneumopathie d'origine médicamenteuse, quel qu'en soit le grade associée au traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Allongement de l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé chez des patients traités par céritinib dans les études cliniques (voir rubriques 4.8 et 5.2), ce qui peut entraîner un risque accru de tachyarythmie ventriculaire (par exemple, torsade de pointes) ou de mort subite.

L'utilisation de Zykadia chez les patients atteints d'un syndrome du QT long congénital doit être évitée. Les bénéfices et les risques potentiels liés au céritinib doivent être pris en compte avant de débiter le traitement chez les patients présentant une bradycardie préexistante (fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute [bpm]), les patients ayant des antécédents ou des prédispositions à un allongement de l'intervalle QTc, les patients traités par des anti-arythmiques ou par d'autres médicaments connus pour allonger

> 500 ms sur au moins deux ECG distincts, jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un intervalle QTc $\leq$ 480 ms, puis repris au palier de dose inférieur (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Bradycardie

Des cas de bradycardie asymptomatique (fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm) ont été observés chez 21 des 925 (2,3 %) patients traités par céritinib dans le cadre des études cliniques.

L'utilisation de Zykadia en association avec d'autres agents connus pour entraîner une bradycardie (par exemple, les bêta-bloquants, les antagonistes calciques non dérivés de la dihydropyridine, la clonidine et la digoxine) doit être évitée autant que possible. La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées régulièrement. En cas de bradycardie symptomatique ne menaçant pas le pronostic vital, le traitement par Zykadia doit être interrompu jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, l'utilisation de médicaments concomitants doit être évaluée et la posologie de Zykadia réajustée si nécessaire. En cas de bradycardie menaçant le pronostic vital, le traitement par Zykadia doit être arrêté définitivement si aucun traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié ; en revanche, en cas d'association avec un traitement connu pour entraîner une bradycardie ou une hypotension, le traitement par Zykadia doit être interrompu jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm. S'il est possible d'ajuster la posologie ou d'arrêter le traitement concomitant, le traitement par Zykadia doit être repris à une dose réduite de deux paliers après le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, avec des contrôles fréquents (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Toxicité gastro-intestinale

l'intervalle QT et les patients présentant une pathologie cardiaque significative et/ou des troubles électrolytiques préexistants. Une surveillance régulière par ECG et un suivi régulier des électrolytes (du potassium par exemple) sont recommandés chez ces patients. En cas de vomissements, de diarrhée, de déshydratation ou d'altération de la fonction rénale, corriger le déséquilibre en électrolytes lorsque cela est cliniquement justifié. Le traitement par Zykadia doit être arrêté définitivement chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QTc > 500 ms ou une variation de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence et des torsades de pointes, une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes/symptômes d'arythmie grave. Le traitement par Zykadia doit être interrompu chez les patients ayant développé un allongement de l'intervalle QTc > 500 ms sur au moins deux ECG distincts, jusqu'au retour à la valeur de référence ou à un intervalle QTc $\leq$ 480 ms, puis repris [en réduisant la dose de 150 mg au palier de dose inférieur](#) (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Bradycardie

Des cas de bradycardie asymptomatique (fréquence cardiaque inférieure à 60 bpm) ont été observés chez 21 des 925 (2,3 %) patients traités par céritinib dans le cadre des études cliniques.

L'utilisation de Zykadia en association avec d'autres agents connus pour entraîner une bradycardie (par exemple, les bêta-bloquants, les antagonistes calciques non dérivés de la dihydropyridine, la clonidine et la digoxine) doit être évitée autant que possible. La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être surveillées régulièrement. En cas de bradycardie symptomatique ne menaçant pas le pronostic vital, le traitement par Zykadia doit être interrompu jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, l'utilisation de médicaments concomitants doit être évaluée et la posologie de Zykadia réajustée si nécessaire. En cas de bradycardie menaçant le pronostic vital, le traitement par Zykadia doit être arrêté définitivement si aucun

Dans les études cliniques menées avec le cétinib, des cas de diarrhée, nausées et vomissements ont été rapportés très fréquemment ; des événements de diarrhée, nausées et vomissements de grade 3-4 ont été rapportés chez 12,5% des patients.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge avec des traitements standards, tels que les antidiarrhéiques, les antiémétiques et une hydratation adéquate, si cliniquement indiqué. Si nécessaire, le traitement doit être interrompu ou la posologie réduite (voir rubriques 4.2 et 4.8). Si des vomissements surviennent au cours du traitement, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit poursuivre avec la prochaine dose programmée.

Hyperglycémie

Des cas d'hyperglycémie (tous grades confondus) ont été rapportés chez moins de 10 % des patients traités par cétinib dans le cadre des études cliniques ; une hyperglycémie de grade 3-4 a été rapportée chez 5,4 % des patients. Le risque d'hyperglycémie était plus élevé chez les patients diabétiques et/ou sous corticothérapie.

La glycémie à jeun doit être mesurée avant l'instauration du traitement par Zykadia puis de manière périodique lorsque cela est cliniquement justifié. Un traitement antihyperglycémique doit être instauré ou optimisé si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

traitement concomitant favorisant la bradycardie n'est identifié ; en revanche, en cas d'association avec un traitement connu pour entraîner une bradycardie ou une hypotension, le traitement par Zykadia doit être interrompu jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm. S'il est possible d'ajuster la posologie ou d'arrêter le traitement concomitant, le traitement par Zykadia doit être repris en réduisant la dose à une dose réduite de deux paliers 150 mg après le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque supérieure ou égale à 60 bpm, avec des contrôles fréquents (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Effets indésirables Toxicité gastro-intestinale

Des diarrhées, des nausées ou des vomissements sont survenus chez 74,2 % des 89 patients traités par Zykadia à la dose recommandée de 450 mg prise avec de la nourriture dans le cadre d'une étude d'optimisation de la dose et étaient majoritairement des événements de grade 1 (49,4 %). Un patient (1,1 %) a présenté une diarrhée de grade 3. Une interruption du traitement à l'étude a été nécessaire pour sept patients (7,9 %) à cause de diarrhées ou de nausées. L'incidence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été plus élevées chez les patients traités par 750 mg de Zykadia pris à jeun (diarrhées 76 %, nausées 50 %, vomissements 56 %, 12 % ont rapporté un événement de grade 3/4) par rapport à ceux traités à une dose de 450 mg prise avec de la nourriture (diarrhées 56 %, nausées 45 %, vomissements 35 %, 1,1 % ont rapporté un événement de grade 3/4).

Aucune diminution de dose ou d'arrêt du traitement par Zykadia n'a été nécessaire en raison de diarrhées, de nausées ou de vomissements (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques menées avec le cétinib, des cas de diarrhée, nausées et vomissements ont été rapportés très fréquemment ; des événements de diarrhée, nausées et vomissements de grade 3-4 ont été rapportés chez 12,5% des patients.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge avec des traitements standards, tels que les antidiarrhéiques, les antiémétiques et une hydratation adéquate, si cliniquement indiqué.

Augmentation de la lipasémie et/ou de l'amylasémie

Des augmentations de la lipasémie et/ou de l'amylasémie ont été observées chez des patients traités par céritinib dans des essais cliniques. Les patients doivent être surveillés et un dosage de la lipasémie et de l'amylasémie doit être réalisé avant le début du traitement par Zykadia puis, par la suite, périodiquement si cela est justifié cliniquement (voir rubriques 4.2 et 4.8). Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par céritinib (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de céritinib

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 450 mg de céritinib et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 14 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une multiplication de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du céritinib, respectivement par 2,9 et 1,2, par rapport aux valeurs observées avec le céritinib administré seul. Les simulations suggèrent que l'ASC à l'état d'équilibre du céritinib à doses réduites après administration concomitante de kétoconazole à 200 mg deux fois par jour pendant 14 jours était similaire à l'ASC à l'état d'équilibre du céritinib seul. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée (ceci inclut entre-autres le ritonavir, le saquinavir, la téli-thromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et la néfazodone), la dose de céritinib doit être réduite d'approximativement un tiers, arrondie à la valeur la plus proche d'un multiple de 150 mg. A l'arrêt du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par céritinib sera repris à la posologie initiale (avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A).

Si nécessaire, le traitement doit être interrompu ou la posologie réduite (voir rubriques 4.2 et 4.8). Si des vomissements surviennent au cours du traitement, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire, mais il doit poursuivre avec la prochaine dose programmée.

Hyperglycémie

Des cas d'hyperglycémie (tous grades confondus) ont été rapportés chez moins de 10 % des patients traités par céritinib dans le cadre des études cliniques ; une hyperglycémie de grade 3-4 a été rapportée chez 5,4 % des patients. Le risque d'hyperglycémie était plus élevé chez les patients diabétiques et/ou sous corticothérapie.

La glycémie à jeun doit être mesurée avant l'instauration du traitement par Zykadia puis de manière périodique lorsque cela est cliniquement justifié. Un traitement antihyperglycémique doit être instauré ou optimisé si cliniquement indiqué (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Augmentation de la lipasémie et/ou de l'amylasémie

Des augmentations de la lipasémie et/ou de l'amylasémie ont été observées chez des patients traités par céritinib dans des essais cliniques. Les patients doivent être surveillés et un dosage de la lipasémie et de l'amylasémie doit être réalisé avant le début du traitement par Zykadia puis, par la suite, périodiquement si cela est justifié cliniquement (voir rubriques 4.2 et 4.8). Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par céritinib (voir rubrique 4.8).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de céritinib

Inhibiteurs puissants du CYP3A

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique

D'après les données obtenues *in vitro*, le céritinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux. Si le céritinib est administré avec des médicaments inhibiteurs de la P-gp, une augmentation de la concentration de céritinib est probable. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, et l'apparition d'EI doit être étroitement surveillée.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de céritinib

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 750 mg de céritinib et de rifampicine (600 mg par jour pendant 14 jours), un inducteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une diminution de respectivement 70 % et 44 % de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du céritinib, par rapport aux valeurs observées lorsque le céritinib est administré seul. L'administration concomitante de céritinib et d'inducteurs puissants du CYP3A et de la P-gp diminue les concentrations plasmatiques de céritinib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée ; ceci inclus entre-autres la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs de la P-gp.

In vitro, le céritinib montre une solubilité pH-dépendante et devient faiblement soluble quand ce dernier augmente. Les agents réduisant l'acidité (par exemple : inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2, antiacides) peuvent altérer la solubilité du céritinib et réduire sa biodisponibilité. L'administration concomitante chez des sujets sains à jeun d'une dose unique de 750 mg de céritinib avec un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole) à 40 mg par jour pendant 6 jours a diminué l'ASC du céritinib de 76 % et sa C_{max} de 79 %. Aucune étude spécifique permettant d'évaluer l'effet des agents réduisant l'acidité

de 450 mg de céritinib [à jeun](#) et de kétoconazole (200 mg deux fois par jour pendant 14 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une multiplication de l'ASC_{inf} et de la C_{max} du céritinib, respectivement par 2,9 et 1,2, par rapport aux valeurs observées avec le céritinib administré seul. Les simulations suggèrent que l'ASC à l'état d'équilibre du céritinib à doses réduites après administration concomitante de kétoconazole à 200 mg deux fois par jour pendant 14 jours était similaire à l'ASC à l'état d'équilibre du céritinib seul. [L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A pendant le traitement par Zykadia est à éviter.](#) Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée (ceci inclut entre-autres le ritonavir, le saquinavir, la téli-thromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et la néfazodone), la dose de céritinib doit être réduite d'approximativement un tiers, arrondie à la valeur la plus proche d'un multiple de 150 mg. A l'arrêt du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par céritinib sera repris à la posologie initiale (avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A).

Inhibiteurs de la P-gp

D'après les données obtenues *in vitro*, le céritinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), un transporteur d'efflux. Si le céritinib est administré avec des médicaments inhibiteurs de la P-gp, une augmentation de la concentration de céritinib est probable. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la P-gp, et l'apparition d'EI doit être étroitement surveillée.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de céritinib

Inducteurs puissants du CYP3A et de la P-gp

Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 750 mg de céritinib et de rifampicine (600 mg par jour pendant 14 jours), un inducteur puissant du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une diminution de respectivement 70 % et 44 % de l'ASC_{inf} et de la

gastrique sur la biodisponibilité du cécitinib à l'état d'équilibre n'a été conduite. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons étant donné que l'exposition au cécitinib peut être diminuée. Il n'y a aucune donnée sur une utilisation concomitante avec des anti-H2 ou des antiacides. Cependant, le risque d'une diminution de la biodisponibilité du cécitinib cliniquement significative est potentiellement plus faible lors de l'utilisation concomitante avec des anti-H2 s'ils sont administrés 10 heures avant ou 2 heures après la prise du cécitinib, et avec les antiacides s'ils sont administrés 2 heures avant ou 2 heures après la prise du cécitinib.

Agents dont la concentration plasmatique peut être modifiée par cécitinib

D'après les données obtenues *in vitro*, le cécitinib est un inhibiteur compétitif du métabolisme d'un substrat du CYP3A, le midazolam, et d'un substrat du CYP2C9, le diclofénac. Une inhibition temps-dépendante du CYP3A a également été observée. À l'état d'équilibre, la valeur C_{max} du cécitinib à la dose clinique recommandée de 750 mg par jour peut dépasser les valeurs K_i des CYP3A et CYP2C9, ce qui laisse penser que le cécitinib, à des concentrations cliniquement significatives, pourrait inhiber la clairance d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes. Une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire pour les médicaments concomitants principalement métabolisés par le CYP3A et le CYP2C9. L'administration concomitante de cécitinib et de substrats du CYP3A connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (astémizole, cisapride, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, tacrolimus, alfentanil et sirolimus par exemple) ou de substrats du CYP2C9 connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (phénytoïne et warfarine par exemple) doit être évitée.

C_{max} du cécitinib, par rapport aux valeurs observées lorsque le cécitinib est administré seul. L'administration concomitante de cécitinib et d'inducteurs puissants du CYP3A et de la P-gp diminue les concentrations plasmatiques de cécitinib. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A doit être évitée ; ceci inclus entre-autres la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*). La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante d'inducteurs de la P-gp.

Agents qui affectent le pH gastrique

In vitro, le cécitinib montre une solubilité pH-dépendante et devient faiblement soluble quand ce dernier augmente. Les agents réduisant l'acidité (par exemple : inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2, antiacides) peuvent altérer la solubilité du cécitinib et réduire sa biodisponibilité. L'administration concomitante chez des sujets sains à jeun d'une dose unique de 750 mg de cécitinib avec un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole) à 40 mg par jour pendant 6 jours a diminué l'ASC du cécitinib de 76 % et sa C_{max} de 79 %. [L'étude d'interaction médicamenteuse avait pour objectif d'observer l'impact des inhibiteurs de la pompe à protons sur l'exposition au cécitinib dans la situation la plus défavorable, mais en pratique clinique cet impact des inhibiteurs de la pompe à protons sur l'exposition au cécitinib semble être moins prononcé.](#) Aucune étude spécifique permettant d'évaluer l'effet des agents réduisant l'acidité gastrique sur la biodisponibilité du cécitinib à l'état d'équilibre n'a été conduite. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons étant donné que l'exposition au cécitinib peut être diminuée. Il n'y a aucune donnée sur une utilisation concomitante avec des anti-H2 ou des antiacides. Cependant, le risque d'une diminution de la biodisponibilité du cécitinib cliniquement significative est potentiellement plus faible lors de l'utilisation concomitante avec des anti-H2 s'ils sont administrés 10 heures avant ou 2 heures après la prise du cécitinib, et avec les antiacides s'ils sont administrés 2 heures avant ou 2 heures après la prise du cécitinib.

Agents dont la concentration plasmatique peut être modifiée par

D'après les données obtenues *in vitro*, le céléritinib est également un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP2E1 à des concentrations cliniquement significatives. Par conséquent, le céléritinib pourrait augmenter la concentration plasmatique des médicaments concomitants qui sont principalement métabolisés par ces enzymes. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de substrats du CYP2A6 et du CYP2E1, et l'apparition d'EI doit être étroitement surveillée.

En dehors des enzymes CYP3A4, un risque d'induction d'autres enzymes régulées par les PXR ne peut être complètement exclu. L'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite en cas d'administration concomitante.

Substrats des transporteurs

D'après les données obtenues *in vitro*, le céléritinib n'est pas un inhibiteur du transporteur d'efflux apical MRP2, des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1 et OATP1B3, des transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3 ni des transporteurs rénaux de cations organiques OCT1 et OCT2 à des concentrations cliniquement significatives. Il est donc peu probable que des interactions médicamenteuses dues à l'inhibition des substrats de ces transporteurs par le céléritinib surviennent. Des données *in vitro* font supposer que le céléritinib inhibe la P-gp et la BCRP intestinales aux concentrations cliniquement pertinentes. Par conséquent, le céléritinib pourrait avoir la capacité d'augmenter les concentrations plasmatiques des traitements concomitants qui sont transportés par ces protéines. La prudence est requise lors de l'utilisation concomitante de substrats de la BCRP (par exemple la rosuvastatine, le topotécane, 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.

Interactions pharmacodynamiques

Lors des études cliniques, un allongement de l'intervalle QT a été observé avec le céléritinib. Par conséquent, le céléritinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de

céléritinib

[Substrats du CYP3A et du CYP2C9](#)

D'après les données obtenues *in vitro*, le céléritinib est un inhibiteur compétitif du métabolisme d'un substrat du CYP3A, le midazolam, et d'un substrat du CYP2C9, le diclofénac. Une inhibition temps-dépendante du CYP3A a également été observée. À l'état d'équilibre, la valeur C_{max} du céléritinib à la dose ~~clinique recommandée~~ de ~~750~~450 mg prise avec de la nourriture par jour peut dépasser les valeurs K_i des CYP3A et CYP2C9, ce qui laisse penser que le céléritinib, à des concentrations cliniquement significatives, pourrait inhiber la clairance d'autres médicaments métabolisés par ces enzymes. Une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire pour les médicaments concomitants principalement métabolisés par le CYP3A et le CYP2C9. L'administration concomitante de céléritinib et de substrats du CYP3A connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (astémizole, cisapride, ciclosporine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, tacrolimus, alfentanil et sirolimus par exemple) ou de substrats du CYP2C9 connus pour avoir une marge thérapeutique étroite (phénytoïne et warfarine par exemple) doit être évitée.

[Substrats du CYP2A6 et du CYP2E1](#)

D'après les données obtenues *in vitro*, le céléritinib est également un inhibiteur du CYP2A6 et du CYP2E1 à des concentrations cliniquement significatives. Par conséquent, le céléritinib pourrait augmenter la concentration plasmatique des médicaments concomitants qui sont principalement métabolisés par ces enzymes. La prudence est recommandée en cas d'utilisation concomitante de substrats du CYP2A6 et du CYP2E1, et l'apparition d'EI doit être étroitement surveillée.

En dehors des enzymes CYP3A4, un risque d'induction d'autres enzymes régulées par les PXR ne peut être complètement exclu. L'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite en cas d'administration concomitante.

Substrats des transporteurs

présenter un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des antiarythmiques de classe I (par exemple la quinidine, le procaïnamide, la disopyramide) ou de classe III (par exemple l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide) ou d'autres médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que l'astémizole, la dompéridone, le dropéridol, la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, l'halopéridol, la méthadone, le cisapride et la moxifloxacine. Un suivi de l'intervalle QT est indiqué en association avec ces médicaments (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Interactions avec les aliments et les boissons

La biodisponibilité du céritinib augmente en présence d'aliments, en fonction de la teneur en graisses du repas (voir rubrique 5.2). Le céritinib doit être pris à jeun. Les patients ne doivent pas consommer d'aliments au minimum pendant les deux heures qui précèdent et l'heure qui suit la prise.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter la consommation de pamplemousse ou du jus de pamplemousse qui pourraient inhiber le CYP3A dans la paroi intestinale et augmenter la biodisponibilité du céritinib.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

D'après les données obtenues *in vitro*, le céritinib n'est pas un inhibiteur du transporteur d'efflux apical MRP2, des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1 et OATP1B3, des transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3 ni des transporteurs rénaux de cations organiques OCT1 et OCT2 à des concentrations cliniquement significatives. Il est donc peu probable que des interactions médicamenteuses dues à l'inhibition des substrats de ces transporteurs par le céritinib surviennent. Des données *in vitro* font supposer que le céritinib inhibe la P-gp et la BCRP intestinales aux concentrations cliniquement pertinentes. Par conséquent, le céritinib pourrait avoir la capacité d'augmenter les concentrations plasmatiques des traitements concomitants qui sont transportés par ces protéines. 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.

Interactions pharmacodynamiques

Lors des études cliniques, un allongement de l'intervalle QT a été observé avec le céritinib. Par conséquent, le céritinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant ou susceptibles de présenter un allongement de l'intervalle QT, notamment les patients prenant des antiarythmiques de classe I (par exemple la quinidine, le procaïnamide, la disopyramide) ou de classe III (par exemple l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide) ou d'autres médicaments pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT tels que l'astémizole, la dompéridone, le dropéridol, la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, l'halopéridol, la méthadone, le cisapride et la moxifloxacine. Un suivi de l'intervalle QT est indiqué en association avec ces médicaments (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Interactions avec les aliments et les boissons

Zykadia doit être pris avec de la nourriture. La biodisponibilité du céritinib augmente en présence d'aliments, ~~en fonction de la teneur en~~

Les effets indésirables décrits ci-dessous reflètent l'exposition à Zykadia chez 925 patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) traités à une dose initiale de 750 mg administrée une fois par jour par voie orale dans sept études cliniques dont deux études de phase 3, randomisées, contre traitement actif (études A2301 et A2303) La durée médiane d'exposition à Zykadia a été de 44,9 semaines (intervalle : 0,1 à 200,1 semaines). Les effets indésirables dont l'incidence a été supérieure ou égale à 10% étaient : diarrhées, nausées, vomissements, fatigue, anomalies du bilan hépatique, douleurs abdominales, diminution de l'appétit, perte de poids, constipation, augmentation de la créatininémie, rash, anémie et troubles œsophagiens. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 dont l'incidence a été supérieure ou égale à 5 % étaient : anomalies du bilan hépatique, fatigue, vomissements, hyperglycémie, nausées et diarrhées.	graisses du repas (voir rubrique 5.2). Le céritinib doit être pris à jeun. Les patients ne doivent pas consommer d'aliments au minimum pendant les deux heures qui précèdent et l'heure qui suit la prise. <u>Pour les patients qui présentent une affection médicale concomitante et qui sont dans l'incapacité de prendre Zykadia avec de la nourriture, un schéma thérapeutique alternatif continu peut être la prise de Zykadia l'estomac vide, aucune nourriture ne doit être ingérée pendant au moins deux heures avant et une heure après la prise de la dose. Les patients ne doivent pas alterner entre des prises de doses à jeun et avec de la nourriture. La posologie doit être correctement ajustée, c'est-à-dire qu'en cas de prise du traitement avec de la nourriture à une posologie de 450 mg ou 300 mg, elle doit être augmentée respectivement à 750 mg ou 450 mg en cas de prise du traitement l'estomac vide (voir rubrique 5.2) et à la posologie de 150 mg avec de la nourriture, le traitement doit être arrêté. Pour les ajustements de doses suivants et les recommandations pour la gestion des effets indésirables, veuillez suivre le tableau 1 (voir rubrique 4.2). La dose maximum à jeun autorisée est de 750 mg (voir rubrique 5.2).</u> Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter la consommation de pamplemousse ou du jus de pamplemousse qui pourraient inhiber le CYP3A dans la paroi intestinale et augmenter la biodisponibilité du céritinib.
<u>Tableau des effets indésirables</u> Le tableau 2 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés avec Zykadia chez des patients traités à la dose initiale de 750 mg (N=925) au cours de sept études cliniques.	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de tolérance</u> Les effets indésirables décrits ci-dessous reflètent l'exposition à <u>750 mg de</u> Zykadia <u>une fois par jour à jeun, chez</u> 925 patients atteints d'un CBNPC avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK-positif) traités à une dose initiale de 750 mg administrée une fois par jour par voie orale dans <u>lors de</u> sept études cliniques dont deux études de phase 3, randomisées, contre traitement actif (études A2301 et A2303) La durée médiane d'exposition à <u>750 mg de</u> Zykadia <u>à jeun</u> a été de

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Effets indésirables observés chez les patients traités par Zykadia à la dose de 750 mg

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	Zykadia N = 925 %	Catégorie de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	15,2	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	39,5	Très fréquent
Hyperglycémie	9,4	Fréquent
Hypophosphatémie	5,3	Fréquent
Affections oculaires		
Troubles de la vision ^a	7,0	Fréquent
Affections cardiaques		
Péricardite ^b	5,8	Fréquent
Bradycardie ^c	2,3	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Pneumopathie ^d	2,1	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	82,1	Très fréquent
Nausées	74,7	Très fréquent
Vomissements	63,2	Très fréquent
Douleurs abdominales ^e	46,1	Très fréquent

44,9 semaines (intervalle : 0,1 à 200,1 semaines).

Les effets indésirables dont l'incidence a été supérieure ou égale à 10% [chez les patients traités par 750 mg de Zykadia à jeun](#) étaient : diarrhées, nausées, vomissements, fatigue, anomalies du bilan hépatique, douleurs abdominales, diminution de l'appétit, perte de poids, constipation, augmentation de la créatininémie, rash, anémie et troubles œsophagiens.

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 dont l'incidence a été supérieure ou égale à 5 % [chez les patients traités par 750 mg de Zykadia à jeun](#) étaient : anomalies du bilan hépatique, fatigue, vomissements, hyperglycémie, nausées et diarrhées.

[Dans l'étude d'optimisation de la dose A2112 \(ASCEND-8\) chez les patients préalablement traités et non-traités atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif, le profil de tolérance global de Zykadia à la dose recommandée de 450 mg avec de la nourriture \(N=89\) était cohérent avec celui de Zykadia à la dose de 750 mg à jeun \(N=90\), excepté pour les effets indésirables gastro-intestinaux qui ont été réduits, tout en atteignant, à l'état d'équilibre, une exposition comparable \(voir rubrique 5.1 et la sous-rubrique « Effets indésirables gastro-intestinaux » ci-dessous\).](#)

Tableau des effets indésirables

Le tableau 2 présente la catégorie de fréquence des effets indésirables rapportés avec Zykadia chez des patients traités à la dose ~~initiale~~ [à jeun](#) (N=925) au cours de sept études cliniques. [La fréquence des EI gastro-intestinaux sélectionnés \(diarrhées, nausées et vomissements\) est établie sur la population des patients traités avec une dose de 450 mg prise une fois par jour avec de la nourriture \(N=89\).](#)

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes selon la classification MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre

Constipation	24,0	Très fréquent
Troubles œsophagiens ^f	14,1	Très fréquent
Pancréatites	0,5	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires		
Tests de fonction hépatique anormaux ^g	2,2	Fréquent
Hépatotoxicité ^h	1,1	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash ⁱ	19,6	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale ^j	1,8	Fréquent
Altération de la fonction rénale ^k	1,0	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^l	48,4	Très fréquent
Investigations		
Anomalies du bilan hépatique ^m	60,5	Très fréquent
Perte de poids	27,6	Très fréquent
Augmentation de la créatininémie	22,1	Très fréquent
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	9,7	Fréquent
Lipase augmentée	4,8	Fréquent
Amylase augmentée	7,0	Fréquent
Les termes généraux ci-dessous englobent les cas rapportés suivants :		
^a Troubles de la vision (déficience visuelle, vision trouble, photopsie, corps flottants du vitré, baisse de l'acuité visuelle, trouble de l'accommodation, presbytie)		
^b Péricardite (épanchement péricardique, péricardite)		
^c Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale)		

décroissant de fréquence. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 Effets indésirables observés chez les patients traités par Zykadia à la dose de 750 mg

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	Zykadia N = 925 %	Catégorie de fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	15,2	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	39,5	Très fréquent
Hyperglycémie	9,4	Fréquent
Hypophosphatémie	5,3	Fréquent
Affections oculaires		
Troubles de la vision ^a	7,0	Fréquent
Affections cardiaques		
Péricardite ^b	5,8	Fréquent
Bradycardie ^c	2,3	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Pneumopathie ^d	2,1	Fréquent
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée ^e	56,282,1	Très fréquent
Nausées ^e	44,974,7	Très fréquent
Vomissements ^e	63,234,8	Très fréquent
Douleurs abdominales ^{fe}	46,1	Très fréquent
Constipation	24,0	Très fréquent
Troubles œsophagiens ^{gf}	14,1	Très fréquent

d	Pneumopathie (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie)
e	Douleurs abdominales (douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, gêne épigastrique)
f	Troubles œsophagiens (dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, dysphagie)
g	Tests de fonction hépatique anormaux (fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie)
h	Hépatotoxicité (lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite cholestatique, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité)
i	Rash (rash, dermatite acnéiforme, rash maculopapulaire)
j	Insuffisance rénale (insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale)
k	Altération de la fonction rénale (azotémie, atteinte de la fonction rénale)
l	Fatigue (fatigue, asthénie)
m	Anomalies du bilan hépatique (augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation du taux des transaminases, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, test de la fonction hépatique anormal, test de la fonction hépatique augmenté, augmentation du taux de phosphatases alcalines sanguines)

Patients âgés (≥ 65 ans)

Dans l'ensemble des sept études cliniques, 168 des 925 patients (18,2 %) traités par Zykadia étaient âgés de 65 ans ou plus. Le profil de tolérance observé chez les patients âgés de 65 ans ou plus était similaire à celui observé chez les patients de moins de 65 ans (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas de données de sécurité disponible chez les patients âgés de plus de 85 ans.

Hépatotoxicité

Pancréatites	0,5	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires		
Tests de fonction hépatique anormaux ^{hg}	2,2	Fréquent
Hépatotoxicité ^{ih}	1,1	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash ^{ji}	19,6	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale ^{ki}	1,8	Fréquent
Altération de la fonction rénale ^{jk}	1,0	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ^{ml}	48,4	Très fréquent
Investigations		
Anomalies du bilan hépatique ^{mm}	60,5	Très fréquent
Perte de poids	27,6	Très fréquent
Augmentation de la créatininémie	22,1	Très fréquent
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	9,7	Fréquent
Lipase augmentée	4,8	Fréquent
Amylase augmentée	7,0	Fréquent
Les termes généraux ci-dessous englobent les cas rapportés suivants :		
a	Troubles de la vision (déficience visuelle, vision trouble, photopsie, corps flottants du vitré, baisse de l'acuité visuelle, trouble de l'accommodation, presbytie)	
b	Péricardite (épanchement péricardique, péricardite)	
c	Bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale)	
d	Pneumopathie (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie)	
e	La fréquence de ces EI gastro-intestinaux sélectionnés (diarrhées, nausées et vomissements) est basée sur la	

Des élévations simultanées d'ALAT ou d'ASAT supérieures à 3 x LSN et de la bilirubine totale supérieure à 2 x LSN sans élévation de phosphatases alcalines ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par cétinib dans les études cliniques. 25% des patients ont présenté des élévations d'ALAT de grade 3 ou 4. Les atteintes hépatiques ont été contrôlées par une interruption du traitement ou une diminution de la posologie chez 40,6 % des patients. Un arrêt définitif a été nécessaire chez 1 % des patients dans les études cliniques avec cétinib (voir rubrique 4.4). L'utilisation du cétinib n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2).

Des bilans de la fonction hépatique incluant des dosages d'ALAT, d'ASAT et de la bilirubine totale doivent être réalisés avant le début du traitement par cétinib, toutes les 2 semaines le premier mois, puis mensuellement, avec un suivi plus fréquent lors d'élévations de grade 2, 3, ou 4. Les anomalies des bilans hépatiques doivent être suivies et prises en charge selon les recommandations décrites en rubrique 4.2 et 4.4.

Effets gastro-intestinaux

Les nausées, diarrhées et vomissements ont été les effets gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés. Des diarrhées, nausées et vomissements de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 12,5 % des patients. Les effets gastro-intestinaux ont été contrôlés principalement par la prise de traitements concomitants notamment des antiémétiques/anti-diarrhéiques (chez 81,0 % des patients) et/ou par une diminution de la posologie ou une interruption du traitement (chez 32,2 % patients). Un arrêt du traitement a été nécessaire chez 0,9 % des patients. Les patients doivent être pris en charge selon les recommandations décrites en rubriques 4.2 et 4.4.

[...]

[population des patients traités avec la dose recommandée de 450 mg de cétinib prise avec de la nourriture \(N=89\) dans l'étude A2112 \(ASCEND-8\) \(voir paragraphe ci-dessous « Effets indésirables gastro-intestinaux »\)](#)

- [f](#) Douleurs abdominales (douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, gêne épigastrique)
- [gf](#) Troubles œsophagiens (dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, dysphagie)
- [hg](#) Tests de fonction hépatique anormaux (fonction hépatique anormale, hyperbilirubinémie)
- [hi](#) Hépatotoxicité (lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite cholestatique, lésion hépatocellulaire, hépatotoxicité)
- [ji](#) Rash (rash, dermatite acnéiforme, rash maculopapulaire)
- [kj](#) Insuffisance rénale (insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale)
- [lk](#) Altération de la fonction rénale (azotémie, atteinte de la fonction rénale)
- [ml](#) Fatigue (fatigue, asthénie)
- [nm](#) Anomalies du bilan hépatique (augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation de la bilirubinémie, augmentation du taux des transaminases, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, test de la fonction hépatique anormal, test de la fonction hépatique augmenté, augmentation du taux de phosphatases alcalines sanguines)

Patients âgés (≥ 65 ans)

Dans l'ensemble des sept études cliniques, 168 des 925 patients (18,2 %) traités par Zykadia étaient âgés de 65 ans ou plus. Le profil de tolérance observé chez les patients âgés de 65 ans ou plus était similaire à celui observé chez les patients de moins de 65 ans (voir rubrique 4.2). Il n'y a pas de données de sécurité disponible chez les patients âgés de plus de 85 ans.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité cliniques

Patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif non préalablement traités - étude A2301 de phase 3 randomisée (ASCEND-4)

[...]

Dans l'étude A2301, la réponse intracrânienne de 44 patients (22 patients dans le bras céritinib et 22 patients dans le bras chimiothérapie) dont les métastases cérébrales étaient mesurables à l'inclusion dans l'étude et évaluées par imagerie au moins fois après le début de l'étude, a été évaluée par le CRIA de neuroradiologie selon les critères RECIST 1.1 modifiés (c'est-à-dire jusqu'à 5 lésions cérébrales). Le TRO intracrânien (TROI) était plus élevé dans le bras du céritinib (72,7%, IC à 95% : 49,8 ; 89,3) en comparaison au bras de la chimiothérapie (27,3%, IC à 95% : 10,7 ; 50,2).

[...]

Patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif préalablement traités – Etude de phase 3, randomisée, A2303 (ASCEND-5)

L'efficacité et la sécurité de Zykadia dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif ayant préalablement reçu un traitement par crizotinib, ont été démontrés dans l'étude A2303 de phase 3, en ouvert, randomisée, internationale et multicentrique.

Un total de 231 patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif ayant préalablement reçu un traitement par crizotinib et par chimiothérapie (un ou deux lignes de traitement incluant un doublet de chimiothérapie base de platine) ont été inclus dans l'analyse. Cent quinze (115) patients ont été randomisés dans le bras de Zykadia et cent seize (116) ont été randomisés dans le bras de la chimiothérapie (recevant soit du pemetrexed soit du docétaxel). Soixante-treize (73) patients avaient reçu du docétaxel et 40 avaient reçu du pemetrexed. Dans le bras du céritinib, 115 patients ont été traités. L'âge médian était de 54,0 ans

Hépatotoxicité

Des élévations simultanées d'ALAT ou d'ASAT supérieures à 3 x LSN et de la bilirubine totale supérieure à 2 x LSN sans élévation de phosphatases alcalines ont été observées chez moins de 1 % des patients traités par céritinib dans les études cliniques. 25% des patients ont présenté des élévations d'ALAT de grade 3 ou 4. Les atteintes hépatiques ont été contrôlées par une interruption du traitement ou une diminution de la posologie chez 40,6 % des patients. Un arrêt définitif a été nécessaire chez 1 % des patients dans les études cliniques avec céritinib (voir rubriques 4.2 et 4.4). ~~L'utilisation du céritinib n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.2).~~

Des bilans de la fonction hépatique incluant des dosages d'ALAT, d'ASAT et de la bilirubine totale doivent être réalisés avant le début du traitement par céritinib, toutes les 2 semaines durant les trois premiers mois de traitement, puis mensuellement, avec un suivi plus fréquent lors d'élévations de grade 2, 3, ou 4. Les anomalies des bilans hépatiques doivent être suivies et prises en charge selon les recommandations décrites en rubrique 4.2 et 4.4.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Les nausées, diarrhées et vomissements ont été parmi les effets gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés. Dans l'étude d'optimisation de la dose A2112 (ASCEND-8) chez les patients préalablement traités et non traités atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif, à la dose recommandée de 450 mg de céritinib prise avec de la nourriture (N=89), les effets indésirables diarrhées, nausées et vomissements étaient principalement de grade 1 (49,4 %). Un épisode de diarrhée de grade 3~~Des diarrhées, nausées et vomissements de grade 3 ou 4 ont a~~ été rapportés chez un patient (1,1 %)~~12,5 % des patients~~. Les effets gastro-intestinaux ont été contrôlés principalement par la prise de traitements concomitants notamment des

(intervalle : de 28 à 84 ans) ; 77,1% des patients avaient moins de 65 ans. Un total de 55,8% des patients étaient des femmes. 64,5% de la population de l'étude étaient de type caucasien, 29,4% asiatique, 0,4% africain et 2,6% d'autres origines ethniques. La majorité des patients avaient un adénocarcinome (97,0%) et n'avaient soit jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs (96,1%). Le statut de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) était 0/1/2 chez respectivement 46,3%/47,6%/6,1% des patients, et 58,0% des patients étaient atteints de métastases cérébrales à l'inclusion. Tous les patients avaient été préalablement traités par le crizotinib. Tous les patients, excepté un, avaient également été traités préalablement une chimiothérapie (y compris un doublet à base de platine) et 11,3% des patients dans le bras du céritinib et 12,1% des patients dans le bras de la chimiothérapie avaient été préalablement traités par deux cycles de chimiothérapie pour traiter leur cancer avancé.

Les patients étaient autorisés à continuer le traitement qui leur avait été attribué dans l'étude en cas de progression si l'investigateur estimait qu'il y avait un bénéfice clinique continu. Les patients randomisés dans le bras de la chimiothérapie pouvaient passer dans l'autre bras pour recevoir Zykadia en cas de progression de la maladie selon les critères RECIST et confirmée par le CRIA.

La durée de suivi médiane était de 16,5 mois (de la randomisation jusqu'à la date du cut-off).

L'étude a atteint son critère principal en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par le CRIA avec une réduction du risque estimée à 51% dans le bras du céritinib par rapport au bras de la chimiothérapie (voir Tableau 4 et Figure 3). Le bénéfice obtenu en terme de SSP dans le bras de Zykadia était similaire dans les divers sous-groupes définis en fonction de l'âge, du genre, de l'ethnie, du statut tabagique, du statut de performance ECOG, et de la présence de métastases cérébrales ou de la réponse préalable au crizotinib. Le bénéfice en terme de SSP était par ailleurs confirmé par l'évaluation de l'investigateur local, et par l'analyse du TRO et du TCM.

[...]

Figure 4 ASCEND-5 (Study A2303) – Kaplan-Meier plot of

antiémétiques/anti-diarrhéiques. Une interruption du traitement à l'étude a été nécessaire pour sept patients (7,9 %) à cause de diarrhées ou de nausées. Aucun patient n'a eu de diarrhées, de nausées ou de vomissements nécessitant une (chez 81,0 % des patients) et/ou par une diminution de la posologie ou une interruption arrêt du traitement à l'étude (chez 32,2 % patients). Un arrêt du traitement a été nécessaire chez 0,9 % des patients. L'incidence et la sévérité des effets indésirables gastro-intestinaux ont été réduites chez les patients traités par 450 mg de Zykadia pris avec de la nourriture (diarrhées 56 %, nausées 45 %, vomissements 35 % ; 1,1% ont rapporté un événement de grade 3/4) par rapport à ceux traités à une dose de 750 mg à jeun (diarrhées 76 %, nausées 50 %, vomissements 56 % ; 12 % ont rapporté un événement de grade 3/4) Les patients doivent être pris en charge selon les recommandations décrites en rubriques 4.2 et 4.4.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité cliniques

Patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif non préalablement traités - étude A2301 de phase 3 randomisée (ASCEND-4)

[...]

Dans l'étude A2301, la réponse intracrânienne de 44 patients (22 patients dans le bras céritinib et 22 patients dans le bras chimiothérapie) dont les métastases cérébrales étaient mesurables à l'inclusion dans l'étude et évaluées par imagerie au moins fois après le début de l'étude, a été évaluée par le CRIA de neuroradiologie selon les critères RECIST 1.1 modifiés (c'est-à-dire jusqu'à 5 lésions cérébrales). Le taux de réponse objective ~~TRO~~ intracrânien (TROI) était plus élevé dans le bras du céritinib (72,7%, IC à 95% : 49,8 ; 89,3) en comparaison au bras de la chimiothérapie (27,3%, IC à 95% : 10,7 ; 50,2).

[...]

Patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif préalablement traités – Etude de phase 3, randomisée, A2303 (ASCEND-5)

L'efficacité et la sécurité de Zykadia dans le traitement de patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif ayant préalablement reçu un

overall survival by treatment arm

Les questionnaires de qualité de vie notés par les patients ont été collectés en utilisant les échelles EORTC QLQ C30/LC13, LCSS et EQ-5D-5L. Dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie au moins 75% des patients ont complété les questionnaires LCSS et pour la plupart aux moments prévus de l'étude. Des améliorations significatives ont été rapportées pour la majorité des symptômes spécifiques au cancer du poumon pour Zykadia en comparaison à la chimiothérapie (quatre des six scores de symptômes LCSS et 10 des 12 scores de symptômes QLQ-LC13). Le céritinib a significativement prolongé le temps jusqu'à détérioration des symptômes d'intérêt spécifiques du cancer du poumon c'est-à-dire la toux, la douleur et la dyspnée (critère composite de la LCSS : HR=0,40, IC à 95% : 0,25 ; 0,65, temps jusqu'à la détérioration médian de 18,0 mois [IC à 95% : 13,4 ; NE] dans le bras du céritinib contre 4,4 mois [IC à 95% : 1,6 ; 8,6] dans le bras de la chimiothérapie ; LC13 : HR=0,34, IC à 95% : 0,22 ; 0,52, temps jusqu'à la détérioration médian de 11,1 mois [IC à 95% : 7,1 ; 14,2] dans le bras du céritinib contre 2,1 mois [IC à 95% : 1,0 ; 5,6] dans le bras de la chimiothérapie). Le questionnaire EQ-5D a montré une amélioration significative de l'état de santé global pour Zykadia en comparaison à la chimiothérapie.

Dans l'étude A2303, la réponse intracrânienne a été évaluée par le CRIA de neuroradiologie selon les critères modifiés RECIST 1.1 (c'est-à-dire jusqu'à 5 lésions cérébrales) chez 133 patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion dans l'étude (66 patients dans le bras Zykadia et 67 patients dans le bras de la chimiothérapie). Le TRO intracrânien (TROI) était plus élevé dans le bras du céritinib (35,3%, IC à 95% : 14,2 ; 61,7) en comparaison au bras de la chimiothérapie (5,0%, IC à 95% : 0,1 ; 24,9) chez les patients avec une atteinte cérébrale mesurable et pour lesquels la maladie a été évaluée au début de l'étude et au moins fois après le début de l'étude. La SSP médiane évaluée par le CRIA selon les critères RECIST 1.1 était plus longue dans le bras du céritinib comparé au bras de la chimiothérapie dans les deux sous-groupes de patients avec et sans métastases cérébrales. La SSP médiane chez les patients avec des métastases cérébrales était de 4,4 mois (IC à 95% : 3,4 ; 6,2) contre 1,5 mois (IC à 95% : 1,3 ; 1,8)

traitement par crizotinib, ont été démontrés dans l'étude A2303 de phase 3, en ouvert, randomisée, internationale et multicentrique.

Un total de 231 patients atteints d'un CBNPC avancé ALK-positif ayant préalablement reçu un traitement par crizotinib et par chimiothérapie (un ou deux lignes de traitement incluant un doublet de chimiothérapie base de platine) ont été inclus dans l'analyse. Cent quinze (115) patients ont été randomisés dans le bras de Zykadia et cent seize (116) ont été randomisés dans le bras de la chimiothérapie (recevant soit du pemetrexed soit du docétaxel). Soixante-treize (73) patients avaient reçu du docétaxel et 40 avaient reçu du pemetrexed. Dans le bras du céritinib, 115 patients ont été traités par 750 mg une fois par jour à jeun. L'âge médian était de 54,0 ans (intervalle : de 28 à 84 ans) ; 77,1% des patients avaient moins de 65 ans. Un total de 55,8% des patients étaient des femmes. 64,5% de la population de l'étude étaient de type caucasien, 29,4% asiatique, 0,4% africain et 2,6% d'autres origines ethniques. La majorité des patients avaient un adénocarcinome (97,0%) et n'avaient soit jamais fumé ou étaient d'anciens fumeurs (96,1%). Le statut de performance Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) était 0/1/2 chez respectivement 46,3%/47,6%/6,1% des patients, et 58,0% des patients étaient atteints de métastases cérébrales à l'inclusion. Tous les patients avaient été préalablement traités par le crizotinib. Tous les patients, excepté un, avaient également été traités préalablement une chimiothérapie (y compris un doublet à base de platine) et 11,3% des patients dans le bras du céritinib et 12,1% des patients dans le bras de la chimiothérapie avaient été préalablement traités par deux cycles de chimiothérapie pour traiter leur cancer avancé.

Les patients étaient autorisés à continuer le traitement qui leur avait été attribué dans l'étude en cas de progression si l'investigateur estimait qu'il y avait un bénéfice clinique continu. Les patients randomisés dans le bras de la chimiothérapie pouvaient passer dans l'autre bras pour recevoir Zykadia en cas de progression de la maladie selon les critères RECIST et confirmée par le CRIA.

La durée de suivi médiane était de 16,5 mois (de la randomisation jusqu'à la date du cut-off).

dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie respectivement, avec un HR=0,54 (IC à 95% : 0,36 ; 0,80). La SSP médiane chez les patients sans métastases cérébrales était de 8,3 mois (IC à 95% : 4,1 ; 14,0) contre 2,8 mois (IC à 95% : 1,4 ; 4,1) dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie respectivement, avec un HR=0,41 (IC à 95% : 0,24 ; 0,69).

L'étude a atteint son critère principal en démontrant une amélioration statistiquement significative de la SSP évaluée par le CRIA avec une réduction du risque estimée à 51% dans le bras du céritinib par rapport au bras de la chimiothérapie (voir Tableau 4 et Figure 3). Le bénéfice obtenu en terme de SSP dans le bras de Zykadia était similaire dans les divers sous-groupes définis en fonction de l'âge, du genre, de l'ethnie, du statut tabagique, du statut de performance ECOG, et de la présence de métastases cérébrales ou de la réponse préalable au crizotinib. Le bénéfice en terme de SSP était par ailleurs confirmé par l'évaluation de l'investigateur local, et par l'analyse du [taux de réponse objective \(TRO\)](#) et du [taux de contrôle de la maladie \(TCM\)](#).

[...]

Figure 4 [ASCEND 5 \(Etude A2303\) Courbes de Kaplan Meier de la survie globale du bras recevant le traitement ASCEND-5 \(Study A2303\) — Kaplan-Meier plot of overall survival by treatment arm](#)

Les questionnaires de qualité de vie notés par les patients ont été collectés en utilisant les échelles EORTC QLQ C30/LC13, LCSS et EQ-5D-5L. Dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie au moins 75% des patients ont complété les questionnaires LCSS et pour la plupart aux moments prévus de l'étude. Des améliorations significatives ont été rapportées pour la majorité des symptômes spécifiques au cancer du poumon pour Zykadia en comparaison à la chimiothérapie (quatre des six scores de symptômes LCSS et 10 des 12 scores de symptômes QLQ-LC13). Le céritinib a significativement prolongé le temps jusqu'à détérioration des symptômes d'intérêt spécifiques du cancer du poumon c'est-à-dire la toux, la douleur et la dyspnée (critère composite de la LCSS : HR=0,40, IC à 95% : 0,25 ; 0,65, temps jusqu'à la détérioration médian de 18,0 mois [IC à 95% : 13,4 ; NE] dans le bras du céritinib contre 4,4 mois [IC à 95% : 1,6 ; 8,6] dans le bras de la chimiothérapie ; LC13 : HR=0,34, IC à 95% : 0,22 ; 0,52, temps jusqu'à la détérioration médian de 11,1 mois [IC à 95% : 7,1 ; 14,2] dans le bras du céritinib contre 2,1 mois [IC à 95% : 1,0 ; 5,6] dans le bras de la chimiothérapie). Le questionnaire EQ-5D a montré une amélioration significative de l'état de santé global pour Zykadia en comparaison à la chimiothérapie.

Etudes à simple bras unique X2101 et A2201

L'utilisation de Zykadia dans le traitement du CBNPC ALK-positif préalablement traités par un inhibiteur ALK a fait l'objet de deux études de phase 1/2, internationales, multicentriques, en ouvert et à bras unique (étude X2101 et étude A2201).

Dans l'étude X2101 un total de 246 patients atteints d'un CBNPC ALK-positif ont été traités par Zykadia à une dose de 750 mg : 163 d'entre eux avaient préalablement été traités par un inhibiteur ALK et 83 n'avaient jamais reçu d'inhibiteur ALK. Chez les 163 patients présentant un CBNPC ALK positif préalablement traités par un inhibiteur ALK, l'âge médian était de 52 ans (intervalle : 24-80 ans) ; 86,5 % des patients avaient moins de 65 ans et les femmes représentaient 54 % des patients. La majorité des patients était de type caucasien (66,3 %) ou asiatique (28,8 %). 93,3 % présentait un adénocarcinome 96,9% étaient d'anciens fumeurs ou n'avait jamais fumé. Tous les patients avaient reçu antérieurement au moins une ligne de traitement avant l'inclusion dans l'étude, et 84,0 % deux lignes ou plus.

L'étude A2201 a concerné 140 patients qui avaient préalablement reçu 1 à 3 lignes de chimiothérapie suivie(s) d'un traitement par crizotinib, et qui avaient progressé sous crizotinib. L'âge médian était de 51 ans

Dans l'étude A2303, la réponse intracrânienne a été évaluée par le CRIA de neuroradiologie selon les critères modifiés RECIST 1.1 (c'est-à-dire jusqu'à 5 lésions cérébrales) chez 133 patients présentant des métastases cérébrales à l'inclusion dans l'étude (66 patients dans le bras Zykadia et 67 patients dans le bras de la chimiothérapie). Le ~~TRO intracrânien~~ (TROI) était plus élevé dans le bras du céritinib (35,3%, IC à 95% : 14,2 ; 61,7) en comparaison au bras de la chimiothérapie (5,0%, IC à 95% : 0,1 ; 24,9) chez les patients avec une atteinte cérébrale mesurable et pour lesquels la maladie a été évaluée au début de l'étude et au moins fois après le début de l'étude. La SSP médiane évaluée par le CRIA selon les critères RECIST 1.1 était plus longue dans le bras du céritinib comparé au bras de la chimiothérapie dans les deux sous-groupes de patients avec et sans métastases cérébrales. La SSP médiane chez les patients avec des métastases cérébrales était de 4,4 mois (IC à 95% : 3,4 ; 6,2) contre 1,5 mois (IC à 95% : 1,3 ; 1,8) dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie respectivement, avec un HR=0,54 (IC à 95% : 0,36 ; 0,80). La SSP médiane chez les patients sans métastases cérébrales était de 8,3 mois (IC à 95% : 4,1 ; 14,0) contre 2,8 mois (IC à 95% : 1,4 ; 4,1) dans les bras du céritinib et de la chimiothérapie respectivement, avec un HR=0,41 (IC à 95% : 0,24 ; 0,69).

Etude d'optimisation de la dose A2112 (ASCEND-8)

L'efficacité de 450 mg de Zykadia pris avec de la nourriture a été évaluée lors d'une étude d'optimisation de la dose A2112 (ASCEND-8), multicentrique, ouverte. Au total, 81 patients préalablement non traités atteints d'un CBNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique ont été randomisés pour recevoir 450 mg de Zykadia une fois par jour avec de la nourriture (N=41) ou 750 mg de Zykadia une fois par jour à jeun (N=40). Un principal objectif secondaire d'efficacité était le TRO évalué par le CRIA selon les critères RECIST 1.1.

Les caractéristiques de la population des deux groupes étaient les suivantes : un âge moyen de 53 ans, âge inférieur à 65 ans (79%), femmes (57%), caucasiens (54%), asiatiques (33%), anciens fumeurs

(intervalle : 29-80 ans) et 87,1 % des patients avaient moins de 65 ans et les femmes représentaient 50,0 %. La majorité des patients était de type caucasien (60,0 %) ou asiatique (37,9 %). 92,1 % des patients présentait un adénocarcinome.

Le tableau 5 résume les principales données d'efficacité des deux études. Les données finales de survie globale (SG) sont présentées pour l'étude A2201. Pour l'étude X2101, les données de SG n'étaient pas encore matures au moment de l'analyse.

Tableau 5 CBNPC ALK-positif avancé - synthèse des données d'efficacité des études X2101 et A2201

[...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les pics de concentrations plasmatiques (C_{max}) de céritinib sont atteints environ 4 à 6 heures après l'administration par voie orale. Le taux d'absorption par voie orale a été estimé à au moins 25 % d'après le pourcentage de métabolites retrouvés dans les fèces. La biodisponibilité absolue du céritinib n'a pas été déterminée.

L'exposition systémique au céritinib augmente lorsque celui-ci est pris avec des aliments. Les valeurs de l' ASC_{inf} du céritinib ont été supérieures d'environ 58 % et 73 % (et celles de la C_{max} d'environ 43 % et 41 %) lorsque celui-ci a été administré avec un repas pauvre en lipides et un repas riche en graisse, respectivement. Il n'y a pas d'information sur l'effet précis de la nourriture en cas de prise de nourriture 1 heure après l'administration de céritinib.

ou n'avaient jamais fumé (95%), indice de performance Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à 0 ou 1 (93%), histologie d'adénocarcinome (94%) et métastases cérébrales (33%).

Les résultats d'efficacité d'ASCEND-8 sont résumés dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 ASCEND-8 (Etude A2112) – Résultats d'efficacité chez les patients préalablement non traités atteints de CBNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique selon les critères de CRIA

<u>Paramètres d'efficacité</u>	<u>450 mg de céritinib avec de la nourriture (N=41)</u>	<u>750 mg de céritinib à jeun (N=40)</u>
<u>Taux de Réponse Objective (TRO: RC+RP), n (%) (IC à 95%)^a</u>	<u>32 (78,0) (62,4 ; 89,4)</u>	<u>28 (70,0) (53,5 ; 83,4)</u>

IC: Intervalle de Confiance Réponse Complète (RC), Réponse Partielle (RP) confirmée par des évaluations répétées effectuées au moins 4 semaines après l'apparition des premiers critères de réponse.

Taux de réponse objective déterminé par le CRIA selon les critères RECIST 1.1

^aIntervalle de confiance binomial exact de 95%

Etudes à simple bras unique X2101 et A2201

L'utilisation de Zykadia dans le traitement du CBNPC ALK-positif préalablement traités par un inhibiteur ALK a fait l'objet de deux études

Après l'administration d'une dose unique de céritinib par voie orale, l'exposition plasmatique au céritinib, représentée par C_{max} et ASC_t , a augmenté proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 50 à 750 mg. En revanche, la concentration pré-dose (C_{min}) après une administration quotidienne répétée semblait augmenter de façon plus que proportionnelle à la dose.

[...]

Biotransformation

Les études *in vitro* ont montré que le CYP3A était la principale enzyme impliquée dans la clairance métabolique du céritinib.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 750 mg de céritinib radioactif, le céritinib était le principal composant circulant dans le plasma humain. Au total, 11 métabolites étaient en circulation dans le plasma à de faibles concentrations, avec une contribution moyenne à l'ASC de la radioactivité $\leq 2,3\%$ pour chaque métabolite. Les principales voies de biotransformation identifiées chez les sujets sains étaient la mono-oxygénation, l'O-désalkylation et la N-formylation. Les voies de biotransformation secondaires impliquant les produits primaires de la biotransformation étaient la glucuronidation et la déshydrogénation. L'ajout d'un groupement thiol au céritinib O-désalkylé a également été observé.

Élimination

Après l'administration de doses uniques de céritinib par voie orale, la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique terminale apparente ($T_{1/2}$) du céritinib se situait entre 31 et 41 heures sur l'intervalle de doses allant de 400 à 750 mg. Après l'administration quotidienne de céritinib par voie orale, l'état d'équilibre est atteint en 15 jours environ puis reste

de phase 1/2, internationales, multicentriques, en ouvert et à bras unique (étude X2101 et étude A2201).

Dans l'étude X2101 un total de 246 patients atteints d'un CBNPC ALK-positif ont été traités par Zykadia à une dose de 750 mg une fois par jour à jeun : 163 d'entre eux avaient préalablement été traités par un inhibiteur ALK et 83 n'avaient jamais reçu d'inhibiteur ALK. Chez les 163 patients présentant un CBNPC ALK positif préalablement traités par un inhibiteur ALK, l'âge médian était de 52 ans (intervalle : 24-80 ans) ; 86,5 % des patients avaient moins de 65 ans et les femmes représentaient 54 % des patients. La majorité des patients était de type caucasien (66,3 %) ou asiatique (28,8 %). 93,3 % présentait un adénocarcinome 96,9% étaient d'anciens fumeurs ou n'avait jamais fumé. Tous les patients avaient reçu antérieurement au moins une ligne de traitement avant l'inclusion dans l'étude, et 84,0 % deux lignes ou plus.

L'étude A2201 a concerné 140 patients qui avaient préalablement reçu 1 à 3 lignes de chimiothérapie suivie(s) d'un traitement par crizotinib, et qui avaient progressé sous crizotinib. L'âge médian était de 51 ans (intervalle : 29-80 ans) et 87,1 % des patients avaient moins de 65 ans et les femmes représentaient 50,0 %. La majorité des patients était de type caucasien (60,0 %) ou asiatique (37,9 %). 92,1 % des patients présentait un adénocarcinome.

Le tableau 65 résume les principales données d'efficacité des deux études. Les données finales de survie globale (SG) sont présentées pour l'étude A2201. Pour l'étude X2101, les données de SG n'étaient pas encore matures au moment de l'analyse.

Tableau 56 CBNPC ALK-positif avancé - synthèse des données d'efficacité des études X2101 et A2201

[...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les pics de concentrations plasmatiques (C_{max}) de céritinib sont atteints

stable, avec une moyenne géométrique du rapport d'accumulation de 6,2 après 3 semaines d'administration quotidienne. La moyenne géométrique de la clairance apparente (CL/F) du céritinib était plus basse à l'état d'équilibre (33,2 litres/heure) après administration par voie orale d'une dose quotidienne de 750 mg qu'après administration par voie orale d'une dose unique de 750 mg (88,5 litres/heure), ce qui laisse penser que la pharmacocinétique du céritinib n'est pas linéaire dans le temps.

[...]

Électrophysiologie cardiaque

Le risque d'allongement de l'intervalle QT dû au céritinib a été évalué dans quatre études cliniques menées avec Zykadia. Des ECG en série ont été réalisés après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet du céritinib sur l'intervalle QT. Une analyse centralisée des données d'ECG a mis en évidence l'apparition d'un intervalle QTc > 500 ms chez 12 patients (1,3 %). 58 patients (6,3 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence. Une analyse de tendance centrale des données d'intervalle QTc à des concentrations moyennes à l'état d'équilibre issues de l'étude A2301, a montré que la borne supérieure de l'IC bilatéral à 90 % pour l'allongement intervalle QTc était de 15,3 ms avec 750 mg de Zykadia par rapport à l'inclusion. Une analyse pharmacocinétique suggère que le céritinib entraîne un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration (voir rubrique 4.4).

environ 4 à 6 heures après une seule l'administration par voie orale. Le taux d'absorption par voie orale a été estimé à au moins 25 % d'après le pourcentage de métabolites retrouvés dans les fèces. La biodisponibilité absolue du céritinib n'a pas été déterminée.

L'exposition systémique au céritinib a été augmentée lorsque celui-ci est pris avec des aliments. Les valeurs de l'ASC_{inf} du céritinib ont été supérieures d'environ 58 % et 73 % (et celles de la C_{max} d'environ 43 % et 41 %) chez les sujets sains lorsqu'une dose unique de 500 mg de céritinib ~~celui-ci~~ a été administrée avec un repas pauvre en lipides (contenant environ 330 kilo calories et 9 grammes de lipides) et un repas riche en graisse (contenant environ 1000 kilo calories et 58 grammes de lipides), respectivement, par rapport à une prise à jeun. ~~Il n'y a pas d'information sur l'effet précis de la nourriture en cas de prise de nourriture 1 heure après l'administration de céritinib.~~

Dans l'étude d'optimisation de la dose A2112 (ASCEND-8) comparant les patients recevant 450 mg ou 600 mg de Zykadia par jour avec de la nourriture (environ 100 à 500 kilo calories et 1,5 à 15 grammes de lipides) à des patients recevant 750 mg par jour à jeun (dose et conditions d'administration avec la nourriture initialement autorisées), il n'y a pas eu de différence cliniquement significative de l'exposition systémique au céritinib à l'état d'équilibre entre le bras à 450 mg avec de la nourriture (N=36) comparé au bras à 750 mg à jeun (N=31), avec seulement de faibles augmentations de l'ASC à l'état d'équilibre (IC à 90%) de 4% (-13% ; 24%) et de la C_{max} (IC à 90%) de 3% (-14% ; 22%). En revanche, l'ASC à l'état d'équilibre (IC à 90%) et la C_{max} (IC à 90%) pour le bras à 600 mg avec de la nourriture (N=30) ont augmenté de 24% (3% ; 49%) et de 25% (4% ; 49%), respectivement, par rapport au bras à 750 mg à jeun. La dose maximale recommandée de Zykadia est de 450 mg pris par voie orale une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Après l'administration d'une dose unique de céritinib par voie orale, l'exposition plasmatique au céritinib, représentée par C_{max} et ASC_t, a augmenté proportionnellement à la dose sur l'intervalle de dose allant de 50 à 750 mg à jeun. En revanche, la concentration pré-dose (C_{min}) après une administration quotidienne répétée semblait augmenter de

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium contenant 10 gélules.

Conditionnements multiples contenant 150 (3 boîtes de 50) gélules et conditionnements unitaires contenant 40 gélules.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/999/001-002

façon plus que proportionnelle à la dose.

[...]

Biotransformation

Les études *in vitro* ont montré que le CYP3A était la principale enzyme impliquée dans la clairance métabolique du céritinib.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 750 mg à jeun de céritinib radioactif, le céritinib était le principal composant circulant dans le plasma humain. Au total, 11 métabolites étaient en circulation dans le plasma à de faibles concentrations, avec une contribution moyenne à l'ASC de la radioactivité $\leq 2,3$ % pour chaque métabolite. Les principales voies de biotransformation identifiées chez les sujets sains étaient la mono-oxygénation, l'O-désalkylation et la N-formylation. Les voies de biotransformation secondaires impliquant les produits primaires de la biotransformation étaient la glucuronidation et la déshydrogénation. L'ajout d'un groupement thiol au céritinib O-désalkylé a également été observé.

Élimination

Après l'administration de doses uniques de céritinib par voie orale à jeun, la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique terminale apparente ($T_{1/2}$) du céritinib se situait entre 31 et 41 heures sur l'intervalle de doses allant de 400 à 750 mg. Après l'administration quotidienne de céritinib par voie orale, l'état d'équilibre est atteint en 15 jours environ puis reste stable, avec une moyenne géométrique du rapport d'accumulation de 6,2 après 3 semaines d'administration quotidienne. La moyenne géométrique de la clairance apparente (CL/F) du céritinib était plus basse à l'état d'équilibre (33,2 litres/heure) après administration par voie orale d'une dose quotidienne de 750 mg qu'après administration par voie orale d'une dose unique de 750 mg (88,5 litres/heure), ce qui laisse penser que la pharmacocinétique du céritinib n'est pas linéaire dans le temps.

[...]

Insuffisance hépatique

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du céritinib

en dose unique (750 mg à jeun) a été évalué chez des sujets avec une insuffisance hépatique légère (Classe A de Child-Pugh ; N = 8), modérée (Classe B de Child-Pugh ; N = 7) ou sévère (Classe C de Child-Pugh ; N = 7) et chez 8 sujets sains avec une fonction hépatique normale. La moyenne géométrique de l'ASC_{inf} (ASC_{inf} de la fraction libre) du cétinib a été augmentée de 18% (35%) et de 2% (22%) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et modérée, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Électrophysiologie cardiaque

Le risque d'allongement de l'intervalle QT dû au cétinib a été évalué dans sept quatre études cliniques menées avec Zykadia. Des ECG en série ont été réalisés après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre pour évaluer l'effet du cétinib sur l'intervalle QT chez 925 patients traités par 750 mg de Zykadia une fois par jour à jeun. Une analyse centralisée des données d'ECG a mis en évidence l'apparition d'un intervalle QTc > 500 ms chez 12 patients (1,3 %). 58 patients (6,3 %) ont présenté un allongement de l'intervalle QTc > 60 ms par rapport à la valeur de référence. Une analyse de tendance centrale des données d'intervalle QTc à des concentrations moyennes à l'état d'équilibre issues de l'étude A2301, a montré que la borne supérieure de l'IC bilatéral à 90 % pour l'allongement intervalle QTc était de 15,3 ms avec 750 mg de Zykadia pris à jeun par rapport à l'inclusion. Une analyse pharmacocinétique suggère que le cétinib entraîne un allongement de l'intervalle QTc dépendant de la concentration (voir rubrique 4.4).