



TYVERB® Lapatinib

INDICATION AMM



Le lapatinib est un agent antinéoplasique, inhibiteur de protéines à activité tyrosine kinase. Il inhibe ainsi la croissance des cellules tumorales, notamment celles des lignées cellulaires de tumeurs du sein. Le lapatinib est indiqué, dans le traitement du **cancer du sein**,

- avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à la **capécitabine**, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique
- en association au **trastuzumab** chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie
- avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) en association à un **inhibiteur de l'aromatase**, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE



Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux **spécialistes en oncologie ou en hématologie**, ou aux **médecins compétents en cancérologie**. Il est disponible dans **les pharmacies de ville**.

PRESENTATIONS ET CARACTÉRISTIQUES



Deux présentations sont disponibles, sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 140 comprimés pelliculés jaune dosés à 250 mg (2262,72 €)
- boîte de 84 comprimés pelliculés jaune dosés à 250 mg (1394,56 €)
- boîte de 70 comprimés pelliculés jaune dosés à 250 mg (réservée à l'usage hospitalier)

A conserver à une **température inférieure à 25°C**. A conserver **hors de la portée des enfants**.

POSOLOGIE



- Posologie de lapatinib en association avec la **capécitabine** :

La posologie recommandée de lapatinib est de **1250 mg** (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu.

La dose recommandée de capécitabine est de 2 000 mg/m²/jour, en deux prises à 12 heures d'intervalle, du jour J1 à J14 d'un cycle de 21 jours. La capécitabine doit être prise dans les 30 minutes suivant la prise alimentaire.

- Posologie de lapatinib en association avec le **trastuzumab** :

La posologie recommandée de lapatinib est de **1000 mg** (soit quatre comprimés) en une prise par jour, en continu.

La dose recommandée de trastuzumab est de 4 mg/kg en dose de charge, administrée par voie intraveineuse (IV), suivi de 2 mg/kg par voie IV, une fois par semaine.

- Posologie de lapatinib en association avec un **inhibiteur de l'aromatase** :

La posologie recommandée de lapatinib est de **1500 mg** (soit six comprimés) en une prise par jour, en continu.

INTERACTIONS



En raison de son métabolisme hépatique via le CYP 3A4, les inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 modifient la concentration du lapatinib. Liste ci-dessous :

INHIBITEURS du CYP 3A4 : augmentation de la toxicité du lapatinib	INDUCTEURS du CYP 3A4 : moindre efficacité du lapatinib
Pamplemousse (jus et pulpe) Amiodarone, quinidine, nifédipine Diltiazem, vérapamil Antifongiques azolés Macrolides Inhibiteurs de protéase	Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, efavirenz, névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoïdes à fortes doses

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

L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib. **Ne pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse** au cours du traitement. Le patient doit préciser à son **médecin ou pharmacien, les médicaments, plantes ou tisanes** (ex : millepertuis) qu'il prend ou qu'il souhaite prendre même les médicaments vendus sans ordonnance.

EFFETS INDESIRABLES



Diarrhées	⇒ Evitez le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Un traitement préventif anti-diarrhéique est envisageable	⇒ Surveillance particulière chez les patients de plus de 80 ans. Un traitement anti-diarrhéique standard en complément d'une réhydratation orale peut être mis en place. En cas de fièvre associée à la diarrhée ou si au moins 3 selles liquides par jour : arrêt immédiat du traitement et thérapeutique adaptée.
Erythème, prurit, syndrome mains/pieds	⇒ Limitez le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs.	⇒ Le patient peut tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Prescrire une crème émolliente (type Dexeryl®). Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec le spécialiste pour une adaptation posologique, voire un arrêt du traitement.
Dyspnée, toux, toxicité pulmonaire	⇒ Bilan pulmonaire régulier. Surveillance renforcée en cas d'infections respiratoires, irradiation, chimiothérapie.	⇒ En cas de majoration de toux ou de dyspnée, une recherche de pneumopathie interstitielle doit être effectuée. En cas de confirmation du diagnostic, voir avec le spécialiste pour un arrêt du traitement.
Toxicité cardiaque : diminution de la FEVG	⇒ Attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée. FEVG contrôlée avant la mise en place du traitement et tout au long du traitement	⇒ Effet asymptomatique dans 90% des cas, réversible à l'arrêt. Si diminution de la FEVG en dessous des valeurs limites acceptables, arrêt et reprise à 1000 mg/j. Si persistance, arrêt du traitement.
Toxicité hépatique	⇒ Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines doivent être évaluées avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique.	⇒ Si altérations sévères, arrêt définitif.
Nausées et vomissements	⇒ Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	⇒ Traitement antiémétique standard éventuel. Ne pas reprendre la prise ou doubler la suivante en cas de vomissements. Si plus d'un vomissement par 24h, arrêt du traitement et adaptation posologique à voir avec le spécialiste.
Stomatites, mucites	⇒ Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Une bonne hygiène buccale est recommandée (bains de bouche au bicarbonate de sodium).	⇒ En cas de fièvre associée, en cas de difficultés à s'alimenter : arrêt du traitement et thérapeutique adaptée.

D'autres effets indésirables, à titre de fatigue, d'anorexie, de céphalées, de douleurs musculaires, d'insomnie et d'alopécie peuvent survenir au cours du traitement.

RECOMMANDATIONS À DONNER AUX PATIENTS



Contactez rapidement le médecin en cas : d'essoufflement, toux anormale, signes d'atteintes hépatiques, syndrome main pied.

Le lapatinib se prend quotidiennement **en une prise par jour au moins une heure avant, ou une heure après un repas**. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et toujours au même moment par rapport au repas.

Les comprimés ne doivent pas être broyés, écrasés ou coupés.

Il ne faut pas jeter les **emballages entamés, ni les gélules restantes à la poubelle**, mais les rapporter au **pharmacien**. Le patient peut rapporter les comprimés restants au **pharmacien pour aide dans les prises**.

Le lapatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue. Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception et d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par lapatinib. L'innocuité du lapatinib pendant l'allaitement n'a pas été établie.

Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur. En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante. Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.

Conseiller au patient d'éviter l'**exposition prolongée au soleil** et de se **protéger** s'il doit le faire.