

Lapatinib

TYVERB®

FICHE CONSEIL Professionnel

Présentation et caractéristiques

TYVERB® est un agent antinéoplasique, inhibiteur de protéine kinase. Il inhibe ainsi la croissance des cellules tumorales, notamment celles des lignées cellulaires de tumeurs du sein.

Présentation : comprimés jaunes de 250 mg. Présents en flacon de 140, 84, ou de 70 comprimés (modèle hospitalier).

Caractéristiques :

- A conserver à température ambiante ne dépassant pas 30°C. Conserver hors de la portée des enfants.
- Médicament à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Indications

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 (Non remboursé dans cette indication – demande à l'étude).
- 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 pas actuellement envisagée.

Posologie et mode d'administration

En association à la capécitabine :

- la posologie recommandée de lapatinib est de 1250 mg (soit 5 comprimés) en une prise par jour, en continu.
- La posologie recommandée de la capécitabine est de 2000 mg/m²/jour en 2 prises à 12 heures d'intervalle au cours d'un repas ou dans les 30 min suivant la prise alimentaire (prise de J1 à J14 par cycle de 21 jours).

En association avec un inhibiteur de l'aromatase, la posologie est de 1500 mg par jour (6 comprimés), en une prise.

En association avec le trastuzumab, la posologie est de 1000 mg (4 comprimés) en une prise par jour, en continu.

Grossesse, allaitement

Le TYVERB® 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.

Principaux effets indésirables et suivi de traitement

Effets secondaires	Prévention et conduite à tenir
Nausées/ vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers. Traitement antiémétique standard éventuel
stomatite	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Brossage des dents avec une brosse très souple, en évitant les dentifrices mentholés. Bains de bouche éventuels. Humidifier la bouche avec un vaporisateur.
Diarrhée	Eviter le café, les boissons glacées, le lait, les fruits et légumes crus, les céréales, le pain complet et l'alcool. Boire au moins 2 litres par jour et privilégier les féculents, les carottes, bananes. Prise en charge précoce par traitement antidiarrhéique. Attention, diarrhées parfois sévères : réhydratation hydro électrolytique orale ou IV et le recours à des antibiotiques est parfois nécessaire avec arrêt du traitement.
Constipation	Privilégier une bonne hydratation, une alimentation riche en fibres et une activité physique régulière.
Syndrome mains-pieds	Eviter le soleil et toute exposition à la chaleur. Eviter les vêtements et les chaussures trop serrées. Utiliser un savon doux sans parfum. Eviter les tâches ménagères et les travaux irritants pour les mains. Eviter les pansements adhésifs. Tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter. Appliquer une crème émolliente. Analgésiques standards si nécessaire (paracétamol). Voir avec l'oncologue pour une adaptation posologique voire un arrêt du traitement.
Erythème, prurit	Utiliser un savon doux et un agent hydratant. Eviter les expositions au soleil. Porter des vêtements amples et lâches. Une crème hydratante permet de soulager les symptômes.
Toxicité hépatique	Transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit être évaluée avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique. Si altération sévère, arrêt définitif.
Toxicité pulmonaire, toux, dyspnée	Surveillance étroite. Arrêt du traitement devant des caractères de gravité des symptômes de toxicité pulmonaire.
Toxicité cardiaque : diminution de la FEVG, allongement de l'intervalle QT	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 1000mg/j. Si persistance, arrêt. Attention particulière chez les patients ayant des facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QT. Des ECG avec mesure du QT doivent être effectués avant l'initiation du traitement puis pendant le traitement. Consultation spécialiste en cas de doute d'allongement du QT ou d'allongement effectif.
autres	Fatigue, anorexie, céphalées, douleurs musculaires, insomnies, bouffées de chaleur, alopecie

Interactions médicamenteuses

En raison de son métabolisme hépatique via les CYP 3A4, le *lapatinib* peut interagir avec tous les substrats, inducteurs et inhibiteurs de ces CYP.
(liste complète des médicaments métabolisés par le CYP3A4 présente à la fin du DOROSZ).

Le Lapatinib est substrat de la PgP et du BCRP, les inhibiteurs et les inducteurs de ces protéines peuvent altérer l'exposition au Lapatinib.

Le lapatinib inhibiteur in vitro des CYP 3A4 et 2C8, La coadministration de lapatinib et de médicaments substrats des CYP 3A4 et 2C8 ayant un index thérapeutique étroit doivent être évités.

La Lapatinib inhibe in vitro la PgP, il faudra faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de lapatinib et de médicaments substrats de la Pgp à index thérapeutique étroit et une diminution de la dose du substrat de la Pgp devra être envisagée. (ex : digoxine)

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

La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée

Conseils à donner aux patients

 LE TYVERB® 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.

 Se laver soigneusement les mains avant et après la manipulation des comprimés.

 Ne pas consommer de pamplemousse ou de jus de pamplemousse au cours du traitement.

 **Eviter les antiacides : IPP et antiH2.**

 Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.

 En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissements...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

 Si une prise a été oubliée, **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.

 **Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du prescripteur.**

 **Contactez rapidement le médecin prescripteur en cas de :** essoufflements, toux anormale, signes d'atteinte hépatique, syndrome mains-pieds.

Pour une information complète, se reporter au RCP

