Lapatinib TYVERB®

Fiche Professionnels de santé
V3, avril 2023

Mécanisme d'action et indications AMM [1]

ITK
EGFR, HER2

- Thérapie ciblée : **inhibiteur des tyrosines kinases** des récepteurs de l'**EGFR** (ErbB1) et d'**HER2** (ErbB2)
- Indications : Traitement chez l'adulte, du **cancer du sein avec surexpression des récepteurs HER2** (ErbB2), **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
- 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
- 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

Présentation et caractéristiques [1]



- Comprimé pelliculé ovale, biconvexe, jaune, dosé à **250 mg**, portant l'inscription « GSXJG » sur une face
- Flacon de 70, 84 ou 140 unités

- Conservation à température ambiante
- Ne pas déconditionner dans un pilulier.

Prescription et dispensation [2]

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale, de cancérologie ou d'hématologie.
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

Posologie & modalités de prise [1]

Posologies usuelles recommandées :

- en association au trastuzumab : **1000 mg/jour**, 1 prise/jour ; traitement en continu
- en association à la capécitabine : **1250 mg/jour**, 1 prise/jour ; traitement en continu
- en association à un inhibiteur de l'aromatase : **1500 mg/jour**, 1 prise/jour ; traitement en continu

Adaptations possibles selon tolérance (voir § 4.2 RCP) : à adapter suivant les effets indésirables

- IR **légère** ou **modérée** : aucun ajustement posologique
- IR **sévère** : utilisation avec précaution

- IH **légère** : aucun ajustement posologique
- IH **modérée :** utilisation avec prudence
- IH **sévère** : arrêt du lapatinib sans réintroduction

Modalités de prise : 1 prise/jour
à heure fixe, en dehors d'un repas

- **En cas d'oubli** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi[4].
- **En cas de vomissement** : ne pas prendre de nouvelle dose. Poursuivre le traitement à l'heure habituelle, sans la doubler. Le noter dans le carnet de suivi[4].

Surveillances spécifiques [1]

Fonction cardiaque	Evaluation de la FEVG à l'initiation et tout au long du traitement → arrêt du traitement si diminution symptomatique de la FEVG ou si sa valeur décroît à une valeur inférieure à la limite normale. ECG une à deux semaines après le début et si cliniquement indiqué (risque d'allongement de l'intervalle QT).
Fonction hépatique	Surveillance des transaminases, bilirubine et phosphatases alcalines mensuellement ou selon la situation clinique
Pulmonaire	Surveillance de l'apparition de signes d'atteintes pulmonaires ou de pneumopathies interstitielles (dyspnée, toux, fièvre)
Contraception	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant au moins les 5 jours qui suivent la dernière prise.
Grossesse/ Allaitement	Traitement contre-indiqué pendant la grossesse ; interrompre l'allaitement pendant le traitement et durant au moins les 5 jours qui suivent la dernière prise.

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1,3]

Voies métaboliques principales : CYP3A4 et CYP3A5

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	***Millepertuis***	↘ Concentration (C°) plasmatique du lapatinib (**inefficacité**)
Association déconseillée	**Inducteurs du CYP3A/P-gp** *Carbamazépine, Phénytoïne, Rifampicine*	↘ C° plasmatique du lapatinib (**inefficacité**)
	Tédizolide	↗ C° plasmatique du lapatinib (**surdosage**) → Surveillance si association inévitable
	Inhibiteurs du CYP3A *Antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases,* ***jus de pamplemousse***	↗ C° plasmatique du lapatinib (**surdosage**) → Surveillance si association inévitable. Jus de pamplemousse à éviter pendant le traitement par lapatinib.
Précaution d'emploi	**Antiacides gastriques, résines chélatrices** *(colestyramine, sévélamer…)*, **topiques gastro-intestinaux**	↘ Absorption intestinale du lapatinib (**inefficacité**) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	**Antisécrétoires anti H2** *(cimétidine)*, **IPP**	Risque de ↘ biodisponibilité du lapatinib (absorption pH-dépendante ; **inefficacité**)
	Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; P-gp : glycoprotéine-P

Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication

D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive) - Contactez votre OMEDIT ou votre CRPV en cas de question

GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) [1,4]

Toxicité	Conduite à tenir
Affections cardiaques	
Diminution de la FEVG, allongement du QT	Surveillance adaptée de la FEVG (cf. page 1). Surveillance régulière du ionogramme sanguin (K^+, Mg^{2+} et Ca^{2+} corrigée), en particulier si facteur de risque d'hypokaliémie (diarrhée, vomissements, diurétique hypokaliémiant coprescrit...). Correction des déséquilibres électrolytiques. Avis spécialiste si grade ≥ 3 (***diminution symptomatique de la FEVG*** ou si la ***valeur de la FEVG diminue jusqu'à une valeur inférieure à la limite normale*** ; voir § 4.2 du RCP).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Prurit, sécheresse cutanée, syndrome mains-pieds	Conseils hygiéniques (voir fiche patient et fiche d'aide à la prise en charge du syndrome mains-pieds[4]). Avis spécialiste si syndrome mains-pieds de grade ≥ 2 (***modifications cutanées type exfoliation, bulles, saignement ou hyperkératose, avec douleur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*** ; voir § 4.2 du RCP).
Affections gastro-intestinales	
Constipation ou diarrhée (voire déshydratation), douleurs abdominales, dyspepsie nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). **En cas de constipation** : traitement symptomatique (laxatifs ± probiotiques en prévention des récidives). Surveillance du transit. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***symptômes persistants avec utilisation régulière de laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*** ; voir § 4.2 du RCP). **En cas de diarrhée :** réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 1 associé à des complications (***augmentation d'au moins 4 selles/j par rapport à l'état habituel*** ; voir § 4.2 du RCP) + surveillance (NFS, fièvre). **En cas de nausées/vomissements** : traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition ; ≥ 3-5 vomissements/j*** ; voir § 4.2 du RCP).
Stomatite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***douleur, énanthème, ulcération non confluente, alimentation solide*** ; voir § 4.2 du RCP).
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Arthralgie, douleurs dorsales/des extrémités	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement symptomatique selon sévérité (antalgique par voie orale ± usage local). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*** ; voir § 4.2 du RCP).
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Dyspnée, épistaxis,	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). **En cas de dyspnée** : Surveillances clinique et radiologique adaptées. Avis spécialiste si symptômes pulmonaires de grade ≥ 3 (***essoufflement au repos ; symptômes sévères de toux , interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne*** ; voir § 4.2 du RCP). **En cas d'épistaxis** : Avis médical en cas d'écoulement persistant au-delà de 15 min de compression des narines ou en cas d'altération de l'état général (pâleur, tachycardie, sueurs, hypotension).
Troubles généraux	
Céphalées, fatigue	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). **En cas de céphalées :** traitement symptomatique avec antalgiques de palier I ou II. **En cas de fatigue :** surveillances biologique et clinique. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne*** ; voir § 4.2 du RCP).

D'autres EI peuvent survenir : affections de l'ongle, alopécie, bouffées de chaleur, inflammation des muqueuses, insomnie… *(liste non exhaustive, voir RCP).*

Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre CRPV et/ou à les contacter en cas de question.

Voir la « fiche Patient » correspondante pour les conseils spécifiques à donner aux patients

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 26/04/2023) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr