



Fiche Recommandation de Bonne Pratique

Thérapie ciblée orale

LAPATINIB (Tyverb®)

Version issue des travaux des professionnels de l'ex-Nord-Pas-de-Calais

CLASSE THERAPEUTIQUE / INDICATIONS AMM

tyrosine kinase EGFR (ErbB1) et/ou HER2 (ErbB2)

Classe thérapeutique: Agent néoplasique, inhibiteur de la phosphorylation des récepteurs à activité

Indications AMM

Le Tyverb est indiqué chez l'adulte 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 traitement antérieur par trastuzumab en association avec une chimiothérapie;

En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une maladie métastatique avec des récepteurs positifs et pour lesquelles une chimiothérapie n'est

PROFIL PATIENT

Patient à risque :

Insuffisance rénale : pas d'ajustement dans les insuffisances rénales légères à modérées. Pas de donnée pour les insuffisances rénales sévères.

Insuffisance hépatique : en cas d'altération hépatique sévère arrêt du Tyverb. Pas d'adaptation par ailleurs.

Surveillance particulière chez les patients >80 ans: Pas d'adaptation nécessaire

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DISPENSATION / PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Modalités de Prescription : Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie, et aux médecins compétents en cancérologie. Disponible en pharmacie de ville.

Forme galénique du médicament : Comprimé pelliculé contenant 250mg de Lapatinib : deux types de boîte de 140 comprimés ou de 84 comprimés



Si PDA (préparation des doses à administrer), respecter le conditionnement primaire

Dosage: TYVERB® 250mg (Lapatinib)

Nom du laboratoire: GlaxoSmithKline

Excipient à effet notable : Cellulose microcristalline, Fer jaune oxyde, Fer rouge oxyde, Hypromellose, Macrogol 400, Magnésium stéarate, Polysorbate 80, Povidone K 30, Sodium carboxyméthylamidon, Titane dioxyde

POSOLOGIE / MODE D'ADMINISTRATION

Posologie :

En association avec la capécitabine

La posologie de Tyverb est de 1250mg soit 5 cps en 1 prise/jour en continu associé à de la capécitabine à la dose de 2000 mg/m² (en 2 prises/jour aux cours du repas ou dans les 30 minutes suivant le repas pendant 14 jours).

En association avec le trastuzumab

La posologie recommandée est 1000 mg soit 4 cps en 1 prise/jour en continu

En association avec un anti aromatase

La posologie est de 1500 mg soit 6 cps en 1 prise/jour en continu

Modalités d'administration : Le Tyverb se prend en une prise par jour au moins une heure avant ou au moins une heure après un repas. Une fois le traitement instauré, la prise devra se faire toujours au même moment de la journée et au même moment par rapport au repas.

En cas d'oubli ou de vomissements : attendre la prise suivante et ne pas la doubler.

Suivis biologiques: à l'initiation du traitement, contrôle de l'absence d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie, contrôle de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine et PAL) puis

PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Le patient doit préciser à son médecin, les médicaments, plantes ou tisanes qu'il prend ou qu'il souhaite prendre. Proscrire l'automédication.

IM Allongement l'onde QT :

de

Inhibiteurs (liste non exhaustive)	Inducteurs (liste non exhaustive)
AVK, inhibiteurs calciques, digitaliques, fluoro-quinolones, macrolides, antifongiques, anticonvulsifs, inhibiteurs de la pompe à protons, amiodarone, diltiazem, vérapamil, antiviraux, inhibiteurs de protéases	Anticonvulsifs : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine Griséofulvine, Alcool (en prise chronique), Tabac, Corticoïdes à fortes doses

IM autres : Eviter les antiacides, IPP et antiH2 qui diminuent la solubilité et l'absorption du lapatinib. Le Lapatinib inhibe la protéine de transport Pgp (Digoxine) : augmentation de l'ASC de Digoxine. La biodisponibilité du lapatinib est augmentée jusqu'à environ 4 fois par la nourriture, en fonction par exemple, de la teneur en graisses du repas. De plus, selon le type de nourriture, la biodisponibilité du lapatinib pris 1 heure après l'absorption de nourriture est environ 2-3 fois plus élevée que lorsque le lapatinib est pris 1 heure avant le premier repas de la journée.



IM alimentaires : Le jus de pamplemousse peut inhiber le cytochrome CYP3A4 dans l'intestin et augmenter la biodisponibilité du lapatinib ; sa consommation doit être évitée

CONSEILS PRATIQUES / RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

	Ce médicament est à conserver à		Ce médicament ne peut être pris lors d'une grossesse ou de		Lors du traitement, il est fortement déconseillé de		Ne jetez pas vos médicaments à la poubelle. Rapportez-les à votre pharmacien.
	Respectez les règles d'hygiène lors de la prise de votre traitement.		Ne pas laisser ce médicament à la portée des enfants.		Utilisez une méthode de contraception efficace lors de votre traitement.		Pensez à toujours emporter vos médicaments et vos ordonnances lors de vos voyages.
	Nécessite une surveillance biologique.		En cas de consultation médicale, de soins dentaires ou d'hospitalisation, pensez à préciser que vous êtes sous ce traitement.		Pour les hommes urinez en position assise.		Ne manipulez pas ce médicament directement avec les doigts, portez des gants.
	Ce médicament est à conserver à l'abri de lumière et de l'humidité		La consommation d'alcool et de tabac est fortement déconseillée		Le traitement peut entraîner des troubles sexuels. Parlez-en à votre		

 **ATTENTION CETTE FICHE EST ASSOCIEE A UNE FICHE CONSEILS DEDIEE A LA PREVENTION DES EFFETS INDESIRABLES. A REMETTRE AU PATIENT ET A COMMENTER LORS DE LA DISPENSATION**

QUE FAIRE EN CAS DE SIGNES D'ALERTE

SIGNES D'ALERTE

CONDUITES A TENIR (Pour le professionnel de santé)

FREQUENTS

●

●

●

●

○

○

○

○

○

OCCASIONNELS

DIGESTIFS :

Diarrhée (4 à 6 selles liquides par jour)

Fréquence de grade 3 et 4 : 11% associé au Xeloda

En l'absence de retentissement sur l'état général :

- réhydrater le patient, manger des petites quantités,
- Diosmectite 1 sachet 3x/j, Loperamide 2mg (2gel après la 1ère selle liquide puis 1gel après chaque selle liquide)
- Racecadotril 1gel 4x/j (à privilégier surtout quand iléostomie)

Si retentissement sur l'état général (si vomissement ou syndrome fébrile associé):

- Contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité.

CUTANES :

Sécheresse, rash, rash acnéiforme

Fréquence de grade 3 et 4 : 11%

- Photoprotection

- Utilisation quotidienne d'un syndet et d'une crème émolliente (ex: Dexeryl)
- Traitement du rash acnéiforme (pseudo folliculite) par corticoïde local (visage y compris)
- Traitement éventuel par cyclines en renforçant dans ce cas les mesures de photoprotection

SYNDROME MAINS-PIEDS

Erythème palmoplantaire avec zones d'hyperkératose circonscrites +/- douloureuses

Fréquence de grade 3 et 4 : 11%

- Eviter les traumatismes ; chaussures confortables +/- semelles en gel

- Bain de pieds frais, pieds nus + crème hydratante
- Eviter la chaleur et le soleil
- Utilisation préventive d'une crème émolliente à 10% d'urée
- Traitement par dermocorticoïdes très forts et kératolytiques sur zones d'hyperkératose (cold cream fluide à urée 30% par ex.)

DIGESTIFS :

Nausée, Vomissement, Inappétence

Fréquence de grade 3 et 4 : 2%

- Traitement antiémétique symptomatique et réhydratation

- Si retentissement sur l'état général (ou syndrome fébrile associé): contacter le médecin traitant pour évaluer le niveau de gravité en fonction du terrain

ASTHENIE

Fréquence de grade 3 et 4 : 3%

- Repos fréquent avec bonne hygiène de vie et exercices légers

- Recherche anémie, carence en folates
- Dosage de la TSH (Hypothyroïdie iatrogène chez au moins 25% des patients)

ALOPECIE TOXICITE UNGUEALE

- Eviter soins agressifs (teinture, permanente)
- Prothèse capillaire
- Hygiène et soins de manucure/pédicure
- Crèmes hydratantes et/ou pommades cicatrisantes
- Antiseptiques +/- antibiotiques locaux
- Chaussures larges, éviter les traumatismes

HEPATIQUES :

Augmentation des transaminases, cytolysse, ictère

Fréquence de grade 3 et 4 : 2%

- Associé au portage des allèles DQA1 02 :01 et DRB*07 :01
- Contacter l'oncologue pour adaptation thérapeutique
- Vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses

AFFECTIONS CARDIAQUES :

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire, insuffisance cardiaque

Fréquence de grade 3 et 4 : 2%

- En cas de diminution de la FE symptomatique : arrêt du Tyverb
- Si la FE décroît à une limite inférieure à la limite normale : Tyverb pourra être réadministré à posologie réduite après interruption d'au moins 2 semaines et normalisation de la FE et que le patient soit asymptomatique

RESPIRATOIRES :

Dyspnée, toux sèche rebelle

Fréquence de grade 3 et 4 <1%

- **Etiologie possible:** Pneumopathie interstitielle
- Arrêt du Tyverb chez les patients présentant des symptômes pulmonaires de grade 3
- Contacter l'oncologue de référence
- Scan du thorax si dyspnée aggravée en début de traitement

STOMATITE MUCITE :

Aphte

- Bains de bouche : bicarbonate de sodium cf. référentiel AFSOS
- Traitements antifongiques locaux (vérifier les interactions médicamenteuses)
- Lidocaïne gel

POUR ALLER PLUS LOIN ...

1. Oncologist. 2010 Sep; 15(9): 924–934. Published online 2010 Aug 24. doi: [10.1634/theoncologist.2009-0181](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0181)
PMCID: PMC3228041Lapatinib Plus Capecitabine in Women with HER-2–Positive Advanced Breast Cancer: Final Survival Analysis of a Phase III Randomized Trial (Etude EGF 100151)
2. [David Cameron](#), [Michelle Casey](#), [Cristina Oliva](#),
3. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf
4. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1756827/fr/tyverb-lapatinib-inhibiteur-de-la-tyrosine-kinase

