




Fiche d'aide à la délivrance de chimiothérapie destinée aux professionnels de santé

## LAPATINIB - TYVERB®

### Présentation

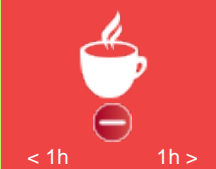



Classification médicamenteuse	Dosage	Photographies
Thérapie ciblée : Inhibiteur des tyrosines kinases EGFR, HER2	250 mg	

### Indications AMM

**cancer du sein** avancé ou métastatique avec surexpression des récepteurs HER2 (en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou un inhibiteur de l'aromatase) en 2ème ligne. Le statut HER2 doit être préalablement déterminé.

D'autres indications hors-AMM peuvent parfois être proposées

### Posologie - Mode d'administration

Une prise par jour, à heure fixe, en dehors du repas			
En continu			

Posologie : **1000 à 1500 mg x 1/jour** selon l'indication

Adaptations de dose possibles jusqu'à 750 mg/j en fonction de la tolérance. Fenêtres thérapeutiques possible

En cas d'oubli ou de vomissement : ne pas prendre de prise supplémentaire, mais attendre la prise suivante

Comprimés à **avalier entiers** avec un verre d'eau, sans être écrasés, coupés ou dispersés

Comprimés à **prendre à heure fixe**, 1 heure avant ou 1 heure après un repas. Attention! La biodisponibilité peut être multipliée par un facteur 4 si la prise a lieu pendant un repas.

Conservation < 25°C, ne pas déconditionner les comprimés dans un pilulier

### Conditions de prescription et délivrance

Disponible en **pharmacie de ville**

**Prescription hospitalière** réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie

Médicament nécessitant une **surveillance particulière** pendant le traitement

### Effets indésirables

Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
<b>Gastro-Intestinale</b>			
Nausées, vomissements	TRES FREQUENT	1 à 3	Surveillance de la perte de poids. Alimentation i) fragmentée en plusieurs repas légers, ii) liquide et froide et iii) moins grasse, sans friture ou épices. Prescription possible de traitements antiémétiques



Toxicité	Fréquence	Grade	Surveillance/Prévention
Diarrhées	TRES FREQUENT	1 à 4	Majoritairement à <b>l'initiation du traitement</b> . Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques
<b>Cutanéo-muqueuse</b>			
Rash, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée	TRES FREQUENT A FREQUENT		Utilisation d'un savon doux et d'un agent hydratant, séchage par tamponnement. Exposition au soleil à éviter et utilisation d'un écran total
Syndrome main-pied (+ capécitabine)	TRES FREQUENT A FREQUENT	1 à 4	Utilisation d'un agent hydratant et/ou de crèmes cicatrisantes sur les mains et pieds. Prescription possible de crèmes kératolytique à l'urée ou à l'acide salicylique dans les formes hyperkératosiques. Prescription possible de dermocorticoïdes dans les formes inflammatoires. Utilisation possible de semelles orthopédiques +/- orthèses siliconées
Atteinte des ongles	TRES FREQUENT A FREQUENT		
<b>Musculo-squelettique</b>			
Douleurs des extrémités, arthralgies	TRES FREQUENT		
<b>Neurologique</b>			
Céphalées	TRES FREQUENT A FREQUENT		
<b>Hépatique</b>			
Hépatotoxicité, Hyperbilirubinémie	FREQUENT		Surveillance de la fonction hépatique mensuelle
<b>Cardiaque et vasculaire</b>			
Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)	FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la FEVG et ECG avant et pendant le traitement. Surveillance de la prise de poids et de l'apparition d'œdèmes. Surveillance du ionogramme (K+, Mg) régulière pour supplémentation éventuelle; Prudence si facteurs favorisant un allongement de l'intervalle QT
Insuffisance cardiaque	FREQUENT	1 à 4	Surveillance de la FEVG et ECG avant et pendant le traitement. Surveillance de la prise de poids et de l'apparition d'œdèmes. Surveillance du ionogramme (K+, Mg) régulière pour supplémentation éventuelle; Prudence si facteurs favorisant un allongement de l'intervalle QT
Bouffées de chaleur	TRES FREQUENT	1 à 4	
<b>Pulmonaire</b>			
Dyspnée, toux	TRES FREQUENT		Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes
Pneumopathie interstitielle	PEU FREQUENT		
<b>Générale</b>			
Fatigue, asthénie	TRES FREQUENT		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager

Pour toute information complémentaire concernant les effets indésirables et leur gestion, consulter les « [recommandations sur la prévention et la gestion des effets indésirables des anticancéreux par voie orale](#) » de l'Institut National du Cancer



## Populations particulières et recommandations

**Insuffisance hépatique** : Métabolisation hépatique importante et hépatotoxicité du lapatinib, aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique. Utiliser avec précaution en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère (augmentation des concentrations plasmatiques).

**Insuffisance rénale** : élimination rénale mineure, aucune adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère.

**Patients âgés** : aucune adaptation posologique



### Bilan biologique

Surveillance NFS, plaquettes, fonction hépatique régulière



### Grossesse et allaitement

Contraception obligatoire chez les femmes pendant le traitement Allaitement contre-indiqué

## Métabolismes et transporteurs

	2C8	2C19	3A4/5	P-gp	BCRP
Substrat					
Inducteur					
Inhibiteur					
	Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant				
	Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré				

## Interactions médicamenteuses majeures

Avec les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 : **Augmentation des concentrations plasmatiques pouvant majorer les effets indésirables du lapatinib**

<p><b>Antihypertenseurs et antiarythmiques</b> : amiodarone, diltiazem, verapamil</p> <p><b>Antifongiques azolés</b> : fluconazole, kétoconazole, voriconazole, etc.</p> <p><b>Antibiotiques macrolides</b> : clarithromycine, télithromycine, etc. (sauf spiramycine)</p> <p><b>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase</b> : indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, télaprévir, nelfinavir, bocéprévir, etc.</p> <p><b>Cimétidine</b></p>	<p><b>Conseil(s)</b> :</p> <p>Association déconseillée. Suivi clinique et pharmacologique en cas d'association</p>
---	--

Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4 : **Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique du lapatinib**

<p><b>Antiépileptiques</b> : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone</p> <p><b>Antibiotiques</b> : rifampicine, rifabutine, efavirenz, oxcarbazépine, bosentan</p>	<p><b>Conseil(s)</b> :</p> <p>Association déconseillée. Suivi clinique et pharmacologique en cas d'association</p>
---	--

Avec les inhibiteurs/inducteurs des protéines de transport P-gp et BCRP : **Altération de l'exposition et/ou de la distribution du lapatinib**

<p><b>Inhibiteurs</b> : amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, ciclosporine, tacrolimus, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, fluoxétine, paroxétine, sertraline, atorvastatine, tamoxifène</p> <p><b>Inducteurs</b> : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine</p>	<p><b>Conseil(s)</b> :</p> <p>Association à prendre en compte</p>
---	---

Interaction avec les médicaments augmentant le pH gastrique : **Diminution de l'absorption digestive pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique du lapatinib**



<b>Anti-H2</b> : cimétidine, ranitidine <b>IPP</b> : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole <b>Pansements gastro-intestinaux</b>	<b>Conseil(s)</b> : Association à prendre en compte
---	--

Interaction avec d'autres médicaments à marge thérapeutique étroite : **Augmentation des concentrations plasmatiques des substrats pouvant majorer les effets indésirables**

<b>[CYP3A4] AVK</b> : warfarine, fluindione, acénocoumarol <b>[P-gp ou CYP 3A4] Cardiovasculaires</b> : digoxine, rivaroxaban, dabigatran, amiodarone, diltiazem, verapamil, prasugrel, ticagrelor, <b>[P-gp ou CYP 3A4] Immunosuppresseurs</b> : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus <b>[CYP 2C8 et P-gp]</b> : paclitaxel <b>[CYP3A4] Antirétroviraux</b> , alprazolam, amitriptyline, carbamazépine, clozapine, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, pimozide <b>[CYP2C8]</b> répaglinide Irinotécan	<b>Conseil(s)</b> : Association déconseillée. Surveillance régulière de l'INR pour les AVK. Surveillance des signes de surdosage et de toxicité. Adaptation posologique si besoin
--	--

## Interactions avec la phytothérapie

Certaines plantes et ou aliments peuvent interagir avec ce traitement. Néanmoins, les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel, devront être pris en compte.

**Inhibiteur du CYP 3A4** : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Citron vert, Pomélo, Aloe Vera, Chardon Marie, Curcuma, Fenouil, Fenugrec, Fumeterre, Gattilier, Gingembre, Ginko biloba, Grenade, Gui, Harpagophytum, Huanglian, Lin, Mahonia, Menthe poivrée, Myrtille, Olivier, Orthosiphon, Passiflore, Poivre noire, Prêle, levure de Riz rouge, Trèfle rouge

**Inducteur du CYP 3A4** : Millepertuis, Ail, Aubépine, Echinacée, Kava Kava, Menthe verte, Sauge

**Antioxydants** : thé vert, sélénium, vitamine C et E (à forte dose), desmodium

**Pouvant favoriser une immunodépression** : Olivier

