



LAPATINIB

[TYVERB®]

Inhibiteur des récepteurs EGFR et HER2



Traitement du cancer du sein

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau, en une prise par jour.
- Les comprimés doivent être pris au moins 1 h avant ou au moins 1 h après un repas. Afin de minimiser la variabilité intra patient, l'administration doit être standardisée par rapport à la prise de nourriture, par exemple, systématiquement 1 h avant le repas.

En cas d'oubli ou de vomissements, prendre la dose normale suivante à l'heure habituelle. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose omise.

Une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité du traitement.

Le lapatinib est indiqué en association avec le trastuzumab, la capécitabine ou un inhibiteur de l'aromatase : les effets indésirables pouvant être causés par ces médicaments doivent également être considérés.

- Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Dispensation en pharmacie de ville

- Tous les effets indésirables ne sont pas décrits dans cette fiche. Une information plus complète est disponible dans les « Résumé Caractéristique Produit » (RCP), disponibles sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Plus d'informations sur les cancers, à destination des professionnels de santé et des patients sur : <http://e-cancer.fr/> rubriques « Professionnels de santé » et « Patients et proches ».
- Déclarer les effets indésirables (professionnels de santé ou patients) auprès de l'ANSM sur : <http://www.ansm.sante.fr>.
- Thésaurus des interactions médicamenteuses disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>

Face à un événement indésirable survenant sous lapatinib, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) observée davantage lors de l'association du lapatinib avec le trastuzumab

- L'évaluation de la fonction cardiaque est réalisée avant l'initiation du traitement puis tous les 3 mois et peut être poursuivie après l'arrêt du traitement.
- Informer le patient des principaux signes d'alerte d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et œdèmes des membres inférieurs) et de la nécessité de consulter le médecin traitant, l'oncologue médical ou le spécialiste référent en cas de survenue de ces signes.
- En cas d'altération de la FEVG, apparition d'une diminution du strain global longitudinal ou d'une élévation de la troponine cardiaque : adresser le patient à un cardiologue.

Allongement de l'intervalle QT

- Éviter la co-administration de lapatinib avec des médicaments ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT connu.
- Contrôle des électrolytes sériques par l'équipe hospitalière avant et pendant le traitement et correction de toute anomalie.
- Envisager ECG avec mesure de l'intervalle QTcF lors des consultations cardiologiques et lors des modifications de dose ou si cliniquement indiqué comme par exemple après l'initiation d'un traitement concomitant pouvant affecter l'intervalle QT ou interagir avec le lapatinib.
- Information à donner aux patients : éviter de s'automédicamer, communiquer aux professionnels de santé qui les suivent la prise de lapatinib afin d'éviter les interactions médicamenteuses, symptômes cliniques nécessitant une consultation médicale (syncope, lipothymie, perte de connaissance, malaise, palpitations).
- Si QTcF est > 480 ms : contacter l'équipe hospitalière pour arrêt du traitement par lapatinib.

Diarrhée survient généralement en début de traitement dans les 6 premiers jours

- Informer les patients de la survenue très fréquente de cet effet indésirable et de la nécessité de signaler rapidement toute modification de leur transit intestinal.
- Conseiller de restreindre les aliments facilitateurs du transit : café, boissons glacées, lait, céréales, alcool, jus de fruits, fruits et légumes crus.
- Suivre le poids et l'état d'hydratation du patient. Le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires.
- **Diarrhée non compliquée** (grade 1-2 sans complication) : mesures hygiénodétériques (réhydratation, régime sans résidu) ; traitement médicamenteux (diosmectite, racécadotril, lopéramide) +/- solutés de réhydratation oraux (non remboursés). L'utilisation de microorganismes anti-diarrhéiques (type *saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.
- **Diarrhée compliquée** (grade ≥ 3 ou compliquée par crampes abdominales moyennes à sévères, nausées/vomissements, altération du performance status, fièvre, sepsis, neutropénie, saignements ou déshydratation) : adresser le patient à l'équipe hospitalière.

Nausées – Vomissements peu observés en pratique clinique

- Pas de nécessité d'instaurer un traitement prophylactique systémique.
- Évaluer régulièrement la survenue de nausées/vomissements et le cas échéant suivre le poids et l'état d'hydratation.
- Si nausées/vomissements : informer les patients des mesures hygiénodétériques telles que privilégier les aliments froids/tièdes, éviter les repas lourds, faire plusieurs petits repas, boire avant ou après les repas, privilégier les boissons gazeuses fraîches, éviter le tabac, adapter si besoin l'heure de prise du médicament, maintenir une position assise pendant 30 min après le repas.
- Traitement : métopimazine, métoclopramide. Sétрон à discuter en 2^{de} ligne (pas de données spécifiques dans cette situation).
- Contacter l'équipe hospitalière si vomissements non contrôlés et persistants -dégradation de l'état général- complications.

Stomatite

- En prévention, recommander les soins buccodentaires standards : bilan dentaire et examens réguliers, brossage régulier des dents avec brosse souple et dentifrice au fluor sans menthol, nettoyage régulier des appareils dentaires amovibles. Éviter : sodium lauryl sulfate, bains de bouche avec alcool, antifongiques ou antiseptiques (en l'absence d'infection documentée), alcool et tabac.
- Adapter le traitement au grade de la stomatite :
 - proposer une adaptation de l'alimentation en fonction de la gêne fonctionnelle ;
 - si asymptomatique ou symptômes légers (grades 1 et 2) : bain de bouche au bicarbonate de sodium ;
 - si douleur (grade 2) : corticoïdes locaux en l'absence de surinfection en bain de bouche (ex. : prednisolone ou dexaméthasone) ou gel/crème (ex. : clobétasol 0,05 %), antalgiques ;
 - si douleur sévère (grade 3) : adresser le patient à l'équipe hospitalière pour suspension du traitement.
- Si suspicion de surinfection : prélèvements à visée microbiologique et si besoin traitements antifongiques, antiviraux ou antibiothérapies selon le cas.

Toxicités hépatiques l'hépatotoxicité peut survenir quelques jours à plusieurs mois après l'initiation du traitement

- Une évaluation de la fonction hépatique avant l'initiation du traitement et une surveillance de la fonction hépatique sont effectuées par l'équipe hospitalière. Adaptation posologique possible chez l'insuffisant hépatique.
- Informer les patients du risque d'hépatotoxicité et des risques liés à la consommation de substances toxiques pour le foie.
- Si toxicité hépatique : adresser le patient à l'équipe hospitalière.

Face à un événement indésirable survenant sous lapatinib, les étiologies autres qu'un effet de celui-ci ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont à considérer. En cas d'événement indésirable grave qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être

suspendu et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le médecin prescripteur dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin prescripteur.

Affections de l'ongle incluant paronychie peuvent se développer progressivement après plusieurs semaines de traitement

- Informer les patients de la possibilité de survenue de cette atteinte de l'ongle et de la nécessité d'en informer l'équipe d'oncologie en cas de survenue.
- Mesures préventives à conseiller systématiquement : hygiène rigoureuse ; correction préventive de la courbure de l'ongle ; consultation d'un podologue (à proposer systématiquement si facteurs de risque d'ongles incarnés) ; port de chaussures confortables, bien ajustées et chaussettes en coton ; éviter les frottements répétés/traumatismes/pression excessive ; couper les ongles droits pas trop courts ; porter des gants pour travaux en milieu humide ; application d'émollients topiques.
- Grades 1-2 : privilégier une prise en soins conservatrice : corticostéroïdes topiques puissants ; timolol L.P. 0,5% collyre en solution 2x/j sous occlusion (hors AMM) ; cautérisation chimique au nitrate d'argent ou physique par cryothérapie ; méthode de « taping » ; accompagnement podologique régulier.
- En cas d'infection documentée : antibiotiques topiques ou systémiques.
- En cas de grade 2 ou 3 (intolérable ou persistant) et poursuite du lapatinib : traitement chirurgical sous anesthésie locale.

Éruption cutanée notamment dermatite acnéiforme papules et pustules +/- signes fonctionnels douloureux (brûlure, prurit) sans lésions rétentionnelles ou microkystes)

- Informer les patients de l'éventuelle survenue de ces éruptions et des facteurs à éviter : facteurs physiques irritants (chaud/froid) ; irritants cutanés (traitements anti-acnés, solvants, désinfectants), exposition solaire excessive notamment lors de l'association avec la capécitabine.
- En cas d'éruption cutanée : conseiller une photoprotection optimale notamment vestimentaire ; instaurer un traitement pharmacologique par corticostéroïdes topiques, ajouter une tétracycline orale pendant au moins 6 semaines si persistance ou forme sévère (doxycycline 100 mg/j ou lymécycline 300 mg/j).
- En cas de grade 2 sévère ou grade 3 : rechercher une surinfection à *S. aureus* + antibiotiques + informer l'équipe hospitalière.

Sècheresse et fissures cutanées

- Informer les patients des mesures préventives : soins dermatocsmétiques adaptés, application journalière d'émollient sur peau humide, privilégier les douches aux bains chauds, sécher la peau sans frotter, utiliser une protection solaire adaptée, éviter les vêtements serrés et préférer les vêtements en coton et fibres naturelles.
- Utiliser une crème émolliente sans parfum ;
- Prurit de grade ≥ 2 : dermocorticoïde fort (ex. : bétaméthasone) +/- anti-H1 per os non associé à un allongement du QT.
- Prurit de grade ≥ 3 : demander un avis dermatologique.
- Si fissures cutanées (doigts, talons ++), plusieurs options : émoullients à galénique grasse ; crème cicatrisante ; dermocorticoïde ; crème à base d'oxyde de zinc ou cuivre ; colle cutanée cyanoacrylate (si absence d'allergie), pansements bandes type sutures cutanées adhésives ; pansement hydrocolloïde ; suivi par un podologue ; semelles orthopédiques.

Réactions cutanées graves dont syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique

- Devant toute éruption cutanée, notamment si elle est étendue (> 30 % de la surface corporelle), rechercher les signes de gravité généraux, dermatologiques et biologiques nécessitant l'arrêt immédiat du traitement et l'orientation du patient en urgence vers un spécialiste et/ou une hospitalisation. Informer l'oncologue référent.

Toxicités pulmonaires : pneumopathie et hypertension artérielle pulmonaire

- Informer les patients de signaler sans délai l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Adresser sans délai le patient à l'équipe hospitalière.

Fatigue

- Rechercher systématiquement la fatigue lors des consultations et le cas échéant évaluation de son intensité et recherche des facteurs contributifs pouvant être traités (comorbidités, douleur, dépression, anxiété, anémie, infection, hypothyroïdie, dénutrition, déficit en vitamines, déséquilibre électrolytique, perturbation du sommeil, etc.).
- Conseils à donner aux patients : activité physique adaptée régulière (peut être prescrite et prise en charge financièrement), organiser et adapter leurs activités, se divertir, éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.

DÉTECTER DES INTERACTIONS

Pour plus d'informations, se référer aux RCP des médicaments et au thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM.

Le lapatinib est essentiellement métabolisé *via* le cytochrome CYP3A.

Effets d'autres substances actives sur lapatinib

- L'utilisation concomitante de lapatinib et d'**inhibiteurs puissants du CYP3A4** doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'exposition au lapatinib.
- L'utilisation concomitante de lapatinib et d'**inhibiteurs modérés du CYP3A4** doit faire l'objet d'une attention particulière et les effets indésirables doivent être étroitement surveillés.
- L'utilisation concomitante de lapatinib avec des **inducteurs connus du CYP3A4** doit également être évitée en raison du risque de diminution de l'exposition au lapatinib.
- Le lapatinib est un substrat des protéines de transport **P-gp** et **BCRP**. Les inhibiteurs de ces protéines peuvent altérer l'exposition et/ou la distribution du lapatinib.
- La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. 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.

Effets des aliments sur lapatinib

- 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.
- La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par lapatinib.

Effets du lapatinib sur d'autres substances actives

- *In vitro*, le lapatinib inhibe les **CYP3A4** et **CYP2C8** à des concentrations cliniquement pertinentes. La co-administration de lapatinib avec des médicaments administrés par voie orale, substrats du CYP3A4 et/ou CYP2C8 et ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée.
- *In vitro*, le lapatinib inhibe la **P-gp** à des concentrations cliniquement pertinentes. Il faut faire preuve de prudence en cas de co-administration de lapatinib avec des médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite et envisager une diminution de la dose du substrat de la P-gp.
- *In vitro*, le lapatinib inhibe les protéines de transport **BCRP** et **OATP1B1**. La pertinence clinique de cet effet n'a pas été évaluée. Il ne peut être exclu que le lapatinib affecte la pharmacocinétique des substrats de la BCRP et l'OATP1B1.



INFORMER VOTRE PATIENT

Ce que le patient doit signaler sans délai à son médecin

- Apparition aiguë et/ou aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).
- Tout autre événement grave ou particulièrement gênant.

Contraception, grossesse et fertilité

- Se référer au RCP du médicament.
- Le lapatinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.
- Chez les femmes en âge de procréer : prescrire une contraception non hormonale et efficace (dispositif intra-utérin au cuivre + préservatif ou contraception définitive) au cours du traitement et pendant au moins 5 jours après l'arrêt du traitement.
- Recommander aux patients de sexe masculin traités par lapatinib et ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 7 jours après l'arrêt.

Informations générales

- Le patient doit signaler la prise de médicaments à l'ensemble des professionnels de santé qui l'accompagnent.
- L'automédication n'est pas recommandée.

e-cancer.fr

L'intégralité du référentiel est disponible sur le site de l'INCa

N° du médecin prescripteur :

ISBN : 978-2-37219-910-0 / ISBN NET : 978-2-37219-911-7

RÉF. FICLAPATINIB22

Les médicaments de cette classe pharmacologique ne sont pas interchangeables.