



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN®

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 avaler 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
----------	-----------	-------	---------------------------



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).
Fondé(e) sur une œuvre à <https://oncolien.sfpo.com>.
Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>

GASTRO-INTESTINALE			
Nausées, vomissements	Très fréquent	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
Diarrhées	Très fréquent	1 à 4	Majoritairement à l'initiation du traitement . 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
CUTANÉO-MUQUEUSE			
Rash, dermatite acnéiforme, sécheresse cutanée	Très fréquent à fréquent		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)	Très fréquent à fréquent	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	Très fréquent à fréquent		
MUSCULO-SQUELETTIQUE			
Douleurs des extrémités, arthralgies	Très fréquent		
NEUROLOGIQUE			
Céphalées	Très fréquent à fréquent		
HÉPATIQUE			
Hépatotoxicité, Hyperbilirubinémie	Fréquent		Surveillance de la fonction hépatique mensuelle
CARDIAQUE ET VASCULAIRE			
Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)	Fréquent	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	Fréquent	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	Très fréquent	1 à 4	
PULMONAIRE			



Dyspnée, toux	Très fréquent		Surveillance toux et dyspnée, consultation médicale si majoration des symptômes
Pneumopathie interstitielle	Peu fréquent		
GÉNÉRALE			
Fatigue, asthénie	Très fréquent		Activités indispensables et celles qui procurent un bien-être à privilégier, activité sportive adaptée et régulière à encourager

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

 <p>Bilan biologique Surveillance NFS, plaquettes, fonction hépatique régulière</p>	 <p>Grossesse et allaitement Contraception obligatoire chez les femmes pendant le traitement Allaitement contre-indiqué</p>
---	---

Métabolisme et transporteurs

Type	2C8	2C19	3A4/5	P-gp	BCRP
substrat					
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**

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

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

Médicaments	Conseils
Antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone Antibiotiques : rifampicine, rifabutine efavirenz, oxcarbazépine, bosentan	Conseil(s) : Association déconseillée. Suivi clinique et pharmacologique en cas d'association

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

Médicaments	Conseils
Inhibiteurs : amiodarone, diltiazem, verapamil, propranolol, ciclosporine, tacrolimus, fluconazole, kétoconazole, itraconazole, fluoxétine, paroxétine, sertraline, atorvastatine, tamoxifène Inducteurs : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, névirapine	Conseil(s) : Association à prendre en compte

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

Médicaments	Conseils
Anti-H2 : cimétidine, ranitidine IPP : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole Pansements gastro-intestinaux	Conseil(s) : 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**

Médicaments	Conseils
[CYP3A4] AVK : warfarine, fluindione, acénocoumarol [P-gp ou CYP 3A4] Cardiovasculaires : digoxine, rivaroxaban, dabigatran, amiodarone, diltiazem, verapamil, prasugrel, ticagrelor, [P-gp ou CYP 3A4] Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus [CYP 2C8 et P-gp] : paclitaxel [CYP3A4] Antirétroviraux , alprazolam, amitriptyline, carbamazépine, clozapine, colchicine, cortisol, fentanyl, méthadone, pimizide [CYP2C8] répaglinide Irinotécan	Conseil(s) : 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. L'intensité de l'interaction peut être évaluée sur site thériaque (Hedrine): http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php

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



ONCOLIEN de SFPO est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).
Fondé(e) sur une œuvre à <https://oncolien.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>



ONCOLIEN de [SFPO](https://www.sfpo.com) est mis à disposition selon les termes de la [licence Creative Commons Attribution - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).
Fondé(e) sur une œuvre à <https://oncolien.sfpo.com>.

Les autorisations au-delà du champ de cette licence peuvent être obtenues à <https://www.sfpo.com>