



## MÉCANISME D'ACTION ET INDICATIONS AMM <sup>1</sup>



Thérapeutique ciblée : **inhibiteur de la tyrosine kinase** des récepteurs **EGFR et HER2**

=> Inhibe la croissance des cellules tumorales dépendantes de ces récepteurs

**En association chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein avec récepteurs HER2 surexprimés :**

- + capécitabine : cancer avancé ou métastatique en progression après traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclu du trastuzumab en situation métastatique
- + trastuzumab : cancer métastatique avec récepteurs hormonaux négatifs, en progression après traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab + chimiothérapie
- + inhibiteur de l'aromatase : cancer métastatique avec récepteurs hormonaux positifs, chez des patientes ménopausées pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée

## PRÉSENTATION ET CARACTÉRISTIQUES <sup>1</sup>

## PRESCRIPTION ET DISPENSATION <sup>2</sup>

- **Comprimés** pelliculés (cp) jaunes ovales biconvexes gravé « GS XJG » sur une face et dosés à **250 mg**
- **Flacons** de 70, 84 ou 140 comprimés
- Conservation à température ambiante, ne pas déconditionner dans un pilulier

- Prescription hospitalière (Liste I) réservée aux spécialistes et services d'oncologie médicale
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

## POSOLOGIE & MODALITÉS DE PRISE<sup>1</sup>

**1 000 à 1 500 mg / jour** en continu selon l'indication :

- 1 000 mg (4 cp) / j + trastuzumab IV (posologie voir RCP correspondant)
- 1 250 mg (5 cp) / j + capécitabine (posologie voir RCP correspondant)
- 1 500 mg (6 cp) / j + inhibiteur de l'aromatase (posologie variable, voir RCP correspondant)

Adaptations possibles jusqu'à 750 mg/j selon tolérance (voir § 4.2 RCP)

- IR légère à modérée : Aucun ajustement posologique
- IR sévère : précaution à prendre
- IH modérée à sévère : prudence

**1 prise par jour à heure fixe en dehors des repas (≥ 1h avant ou après un repas)**

Cp à avaler entiers, sans être écrasés, coupés ou dispersés  
En cas d'oubli ou de vomissement => ne pas prendre la dose oubliée, poursuivre le traitement à l'heure habituelle le lendemain, le noter dans le carnet de suivi <sup>5</sup>

## SURVEILLANCES <sup>1</sup>

- ◆ Statut HER2 → Avant mise en route du traitement
- ◆ NFS, iono (dont K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), fonction rénale → Avant puis au moins mensuellement et selon clinique  
Prudence si insuffisance hépatique préexistante
- ◆ Fonction hépatique (transaminases, bilirubine, PAL) → Avant puis régulièrement et selon clinique
- ◆ Fonction cardiaque :
  - FEVG → Avant, puis 1 à 2 semaines après début du traitement puis régulièrement et selon clinique. Prudence si facteurs favorisants l'allongement QT (interactions, hypoK<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup>...)
  - ECG avec mesure du QT → Avant puis régulièrement et selon clinique (toxicité)
- ◆ Fonction intestinale +/- symptômes préexistants (fièvre, crampes, nausées, vomissements, vertiges et soif) → + information patient pour :
  - prévention (règles hygiéno-diététiques)
  - auto-surveillance (signes évocateurs de toxicité)
- ◆ Bilan bucco-dentaire (risque de stomatite)
- ◆ Fonction pulmonaire
- ◆ Examen cutané
- ◆ Grossesse → Contraception efficace pendant le traitement + 5 j après

## PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 1,3

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
<b>Contre-indication</b>	<b>Millepertuis</b>	↘ Concentrations plasmatiques du lapatinib ( <b>inefficacité</b> )
<b>Association déconseillée</b>	<b>Inducteurs du CYP3A4</b> <i>carbamazépine, rifampicine, phénytoïne</i>	↘ C° lapatinib ( <b>inefficacité</b> ) => Surveillance si association inévitable
	<b>Inhibiteurs CYP3A4</b> <i>Inhibiteurs de protéases, antifongiques azolés, pamplemousse...</i>	↗ C° lapatinib ( <b>toxicité</b> ) => Surveillance si association inévitable => Jus pamplemousse à éviter
	<b>Tédizolide</b>	↗ Absorption lapatinib avec tédizolide per os ou ↘ élimination lapatinib avec tédizolide IV ( <b>toxicité</b> ) / inhibition de la BCRP
<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Substrats CYP3A4, 2C8, PgP, BCRP, OATP1B1 avec MTE</b>	↗ Concentrations plasmatiques du substrat associé ( <b>toxicité</b> ) => Surveillance (ex : INR, suivi thérapeutique et tolérance...) +/- adaptation de posologie (ex : digoxine...)
<b>A prendre en compte</b>	<b>Anti-sécrétoires anti-H2 et IPP</b>	↘ Biodisponibilité du lapatinib car absorption digestive pH-dépendante
	<b>Inhibiteurs / inducteurs PgP et BCRP</b>	Possible altération de l'exposition et/ou la distribution du lapatinib
	<b>Phytothérapie, tisanes</b>	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (exemple : Hedrine) ⇨ Contacter votre OMEDIT ou votre <a href="#">CRPV</a> si besoin

BCRP : protéine de résistance du cancer du sein ; IPP : Inhibiteurs de pompes à protons ; P-gp : glycoprotéine-P ; MTE : marge thérapeutique étroite

**Interactions à évaluer en considérant la liste complète des traitements associés, y compris en automédication**  
D'autres interactions peuvent exister (liste non exhaustive)

## GESTION DES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES (EI) 1,4

Toxicité & fréquence		Prévention et conduite à tenir
<b>Gastro-intestinale</b>		
Nausées, vomissements	Très fréquent	Fractionner l'alimentation, boisson entre les repas, éviter les aliments frits, gras ou épicés... Si vomissement : ne pas reprendre ni doubler la prise suivante. Traitement antiémétique et réhydratation selon la sévérité (voir fiche gestion des EI 5). Avis spécialiste pour adaptation/arrêt si grade ≥2 (>1 vomissement/j, ↘ apports alimentaires).
Diarrhées	Très fréquent	Bonne hydratation (≥ 2L /j), privilégier une alimentation pauvre en fibres (féculents, carotte, banane...), éviter certains aliments (café, boissons glacées, laitages, alcool, fruits-légumes crus, céréales, gras, épices...) Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité +/- anti-infectieux selon étiologie 5. Grade ≥ 3 ou grade 1 ou 2 compliqué : arrêt + surveillance (NFS et fièvre) + avis spécialiste ; reprise possible à posologie réduite si grade ≤1 (voir § 4.2 du RCP1). Grade 4 : Arrêt définitif
Stomatites, mucites	Très fréquent	Hygiène bucco-dentaire, hydratation, bains de bouche, éviter alcool, café, tabac et certains aliments... Antalgiques, bains de bouche +/- anti-infectieux selon gravité 5. Grade ≥2 : adaptation voire arrêt, avis spécialiste, reprise possible à posologie réduite (voir § 4.2 du RCP).
<b>Dermatologique</b>		
Rash, dermatite, sécheresse ; Affections de l'ongle	Très fréquent Fréquent	Savon doux sans parfum, photoprotection, hydratation cutanée... Emollients +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes +/- traitement des surinfections selon la sévérité 5. Grade ≥2 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
Syndrome Mains-Pieds	Très fréquent*	Savon doux sans parfum, hydratation cutanée plusieurs fois par jour, éviter soleil et exposition à la chaleur, vêtements et chaussures trop serrés, travaux irritants pour les mains et pansements adhésifs. Prise en charge selon la forme et le grade : tremper les mains et les pieds dans l'eau fraîche, puis sécher sans frotter, topiques émollients et/ou kératolytiques +/- antalgiques +/- dermocorticoïdes Grade ≥2 : avis spécialiste pour adaptation ou interruption (voir § 4.2 du RCP).
<b>Cardio-pulmonaire</b>		
↘ FEVG, allongement QT	Fréquent	Surveillance cardiaque et biologique régulière et selon clinique (voir page 1). Interruption et avis spécialiste si valeur de la FEVG < limite normale ou si diminution symptomatique, reprise à posologie réduite possible après au moins 14 jours d'arrêt si retour à la normale + asymptomatique (voir § 4.2 du RCP).
Dyspnée, toux, fièvre	Très fréquent§	Surveillance et recherche de symptômes évocateurs de toxicité pulmonaire (bien que peu fréquents, des cas de pneumopathies interstitielles ont été rapportés). Arrêt et avis spécialiste si grade ≥3.
<b>Hépatique</b>		
↗ transa, bilirubine, PAL	Fréquent	Peut survenir quelques jours à plusieurs mois après l'initiation. Risque accru chez patients porteurs des allèles HLA DQA1*02:01 et DRB1*07:01. Surveillance mensuelle. Arrêt définitif en cas d'altération sévère du bilan hépatique.

\* en association avec la capécitabine, § en association avec le létrozole

**D'autres EI peuvent survenir : fatigue, insomnies, céphalées, anorexie, myalgies, alopecie ... (liste non exhaustive, voir RCP)**  
**Pensez à déclarer tout effet indésirable à votre [CRPV](#) et/ou à les contacter en cas de question.**

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 08/07/2020) : 1 - [RCP](#) ; 2 - [RSP ANSM](#) ; 3 - [Thésaurus IM de l'ANSM 09/2019](#) ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur [www.omeditbretagne.fr](http://www.omeditbretagne.fr) ou [www.omedit-paysdelaloire.fr](http://www.omedit-paysdelaloire.fr)