

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTYKERB^{MD}

Comprimés de lapatinib
(sous forme de ditosylate de lapatinib)

250 mg

Antinéoplasique

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9

Date de révision :
20 décembre 2018

Numéro de contrôle : 220925

TYKERB est une marque déposée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	37
TOXICOLOGIE	37
PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ.....	38
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	43

PrTYKERB^{MD}

Comprimés de lapatinib
(sous forme de ditosylate de lapatinib)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés 250 mg de lapatinib sous forme de ditosylate de lapatinib	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, macrogol/PEG 400, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 80, povidone et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TYKERB (ditosylate de lapatinib) est indiqué en association avec la capécitabine pour le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur ErbB2 (HER2). La maladie des patients doit être en progression après un traitement par des taxanes et l'anthracycline. En outre, la maladie doit être en progression malgré un traitement par le trastuzumab en situation métastatique.

L'homologation repose sur le critère de substitution « délai de progression », sans mise en évidence d'un gain en survie globale et de l'atténuation des symptômes avec le traitement (voir PARTIE II – ESSAIS CLINIQUES).

TYKERB est indiqué en association avec le létrozole pour le traitement des patientes postménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique positif pour les récepteurs hormonaux (RH+) surexprimant le récepteur ErbB2 (HER2) et candidates à l'endocrinothérapie. L'homologation reposait sur la survie sans progression, sans mise en évidence d'un gain en survie globale ni d'une amélioration de la qualité de vie.

CONTRE-INDICATIONS

TYKERB est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament ou à toute composante de la préparation ou du contenant. Pour la liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

Veillez consulter la monographie du produit administré en association (capécitabine ou létrozole) pour connaître les contre-indications et les renseignements sur l'innocuité pertinents.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par TYKERB (ditosylate de lapatinib) doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans l'usage des antinéoplasiques (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

- Hépatotoxicité pouvant être sévère et décès signalés (voir la rubrique Hépatique/biliaire/pancréatique ci-dessous)
- Baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) (voir la rubrique Cardiovasculaire ci-dessous)
- Allongement de l'intervalle QT/QTc (voir la rubrique Cardiovasculaire ci-dessous)
- Diarrhée pouvant être sévère et décès signalés (voir la rubrique Gastro-intestinal ci-dessous)

Généralités

Il n'est pas recommandé d'administrer le lapatinib en association avec le létrozole aux patientes atteintes d'un cancer HER2-négatif, faute de bienfait clinique dans cette population (voir ESSAIS CLINIQUES).

Cardiovasculaire

FEVG et insuffisance cardiaque : TYKERB a été associé à une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans le cadre d'essais cliniques à répartition aléatoire, la majorité (> 57 %) des baisses de la FEVG sont survenues durant les 12 premières semaines de traitement, mais les données sur une exposition prolongée sont limitées. Avant d'instaurer un traitement par TYKERB, on doit évaluer la FEVG chez tous les patients pour s'assurer que la valeur de départ se situe dans la gamme normale définie par l'établissement. On surveillera la FEVG pendant le traitement par TYKERB pour veiller à ce qu'elle ne chute pas sous la limite acceptable. La prudence s'impose lorsque TYKERB est prescrit à des sujets présentant une affection

susceptible d'altérer la fonction ventriculaire gauche (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Manifestations cardiaques, et PARTIE II – ESSAIS CLINIQUES).

Allongement de l'intervalle QT/QTc : TYKERB est associé à un allongement de l'intervalle QT/QTc (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). De nombreux médicaments qui causent un allongement de l'intervalle QT/QTc sont soupçonnés d'augmenter le risque de torsade de pointes. Si elle dure, la torsade de pointes peut évoluer vers une fibrillation ventriculaire et une mort cardiaque subite. Des cas de fibrillation ventriculaire, d'arrêt cardiaque et de mort subite ont été rapportés avec l'utilisation de TYKERB au cours des essais cliniques.

On a observé un allongement de l'intervalle QT dans le cadre d'une étude non contrôlée de majoration de la dose de lapatinib menée en mode ouvert chez des patients atteints d'un cancer parvenu à un stade avancé. Lors d'une étude contrôlée par placebo avec permutation menée auprès de porteurs de tumeurs solides parvenues à un stade avancé, on a noté un allongement de l'intervalle QTc; on a confirmé que l'allongement était fonction de la concentration de lapatinib (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

On doit faire preuve de prudence si TYKERB est administré à des patients qui présentent ou qui pourraient présenter un allongement de l'intervalle QTc, comme des patients atteints d'hypokaliémie ou d'hypomagnésémie, des patients souffrant d'un syndrome du QT long congénital ou encore des patients prenant des antiarythmiques ou d'autres produits médicinaux qui allongent l'intervalle QT. Il convient de corriger l'hypokaliémie, l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie avant d'administrer du lapatinib.

L'administration de TYKERB doit faire l'objet d'une attention particulière chez les patients que l'on croit être exposés à un risque accru de subir une torsade de pointes durant le traitement par un médicament allongeant l'intervalle QT/QTc. Au nombre des facteurs de risque de torsade de pointes dans la population en général, citons entre autres les suivants : sexe féminin; 65 ans ou plus; allongement de l'intervalle QT/QTc initial; présence de variantes génétiques ayant des effets sur les canaux ioniques cardiaques ou les protéines de régulation, en particulier le syndrome du QT long congénital; antécédents familiaux de mort cardiaque subite avant l'âge de 50 ans; cardiopathie (p. ex. ischémie ou infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, hypertrophie ventriculaire gauche, myocardiopathie, trouble de la conduction); antécédents d'arythmies (surtout d'arythmies ventriculaires, de fibrillation auriculaire ou de défibrillation auriculaire récente); déséquilibres électrolytiques (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie); bradycardie (< 50 battements par minute); accidents neurologiques aigus (p. ex. hémorragie intracrânienne ou sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral, traumatisme intracrânien); déficits nutritionnels (p. ex. troubles de l'alimentation, diètes extrêmes); diabète sucré; neuropathie autonome; dysfonction hépatique.

Les médecins qui prescrivent des médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc doivent dispenser des conseils à leurs patients concernant la nature et les effets des changements électrocardiographiques, les maladies et troubles sous-jacents considérés comme des facteurs de risque, les interactions médicament-médicament démontrées et prévues, les symptômes évocateurs d'une arythmie, les stratégies de gestion du risque et d'autres renseignements touchant l'utilisation du médicament.

Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs et les inducteurs des isoenzymes 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), y compris le jus de pamplemousse, ne doivent pas être administrés lors du traitement par TYKERB, car ils risquent d'augmenter ou de réduire l'exposition au lapatinib, respectivement (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On évitera dans la mesure du possible le traitement concomitant avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Gastro-intestinal

Des cas de diarrhée, parfois sévères, ont été signalés pendant le traitement par TYKERB (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La diarrhée peut être sévère, et des décès ont été rapportés. La diarrhée se manifeste généralement tôt durant le traitement par TYKERB, près de la moitié des patients aux prises avec cet effet ayant leur premier épisode dans les 6 jours suivant le début du traitement. Elle dure habituellement 4 ou 5 jours. La diarrhée induite par TYKERB est normalement de faible grade. La fréquence de la diarrhée de grade 3 et 4 selon l'échelle de cotation NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) est de < 10 % et de < 1 %, respectivement. Le repérage rapide de ces cas et l'intervention précoce sont essentiels à la prise en charge optimale de la diarrhée. Au début du traitement, il importe de déterminer le transit intestinal du patient et ses autres symptômes (p. ex. fièvre, crampes douloureuses, nausées, vomissements, étourdissements et soif) pour être en mesure de relever tout changement en cours de traitement et dépister les patients à risque plus élevé de diarrhée. On doit donner pour consigne aux patients de signaler immédiatement toute modification du transit intestinal. Il est important d'anticiper cet événement en prescrivant un antidiarrhéique. On recommande d'ailleurs d'amorcer le traitement rapidement après la première selle molle et de réévaluer la situation 24 heures plus tard. En présence de diarrhée sévère (grade 3 ou 4 selon la cotation CTCAE, ou grade 1 ou 2 s'accompagnant de complications telles que crampes sévères, nausées ou vomissements sévères, baisse de l'indice fonctionnel, fièvre, septicémie, neutropénie de grade 3 ou 4, saignement manifeste, déshydratation), l'administration orale ou intraveineuse d'électrolytes et de liquides, selon le cas, l'emploi d'antibiotiques comme les fluoroquinolones ainsi que l'interruption ou l'arrêt du traitement par TYKERB pourraient s'avérer nécessaires (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Diarrhée). Voyez les renseignements pertinents concernant l'innocuité de la capécitabine dans la monographie de ce produit.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Une hépatotoxicité (ALT ou AST > 3 fois la limite supérieure de la normale et bilirubine totale > 1,5 fois la limite supérieure de la normale) a été observée au cours des essais cliniques (< 1 % des patients) et après la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES). L'hépatotoxicité peut être sévère et des décès ont été signalés. Les effets hépatotoxiques peuvent survenir après quelques jours ou même après plusieurs mois de traitement. La fonction hépatique (transaminases, bilirubine et phosphatase alcaline) doit être évaluée avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles de 4 à 6 semaines durant le traitement ou selon la situation clinique. Advenant des anomalies importantes de la fonction hépatique, le patient devra cesser de prendre TYKERB et ne pourra pas être traité de nouveau par le lapatinib. Les patients porteurs des allèles HLA DQA1*02:01 et DRB1*07:01 sont plus susceptibles de présenter une hépatotoxicité associée à TYKERB. Dans une étude clinique d'envergure avec répartition aléatoire portant sur l'emploi de TYKERB en monothérapie ($n = 1\ 194$), le risque global de lésion hépatique sévère (ALT > 5 fois la limite supérieure de la normale, grade 3 selon la cotation NCI CTCAE) était de 2 % (1:50) alors que le risque chez les porteurs des allèles DQA*02 :01 et DRB1*07:01 était de 8 % (1:12) et le risque chez les patients non porteurs de ces allèles était de 0,5 % (1:200). La présence des allèles HLA associées à un risque est courante (de 15 à 25 %) chez les personnes de race blanche et les patients d'origine asiatique, africaine et hispaniques, mais plus rare (1 %) chez les Japonais.

TYKERB n'a pas été administré à des insuffisants hépatiques sévères. S'il est prescrit à des patients ayant déjà une insuffisance hépatique sévère, on recommande de réduire la dose, conformément aux modèles pharmacocinétiques. Advenant une hépatotoxicité sévère en cours de traitement, TYKERB sera retiré et le lapatinib ne pourra être réadministré (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Atteinte hépatique).

Respiratoire

Des cas de pneumopathie interstitielle ou inflammatoire ont été associés à TYKERB (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il y a lieu de surveiller l'apparition de symptômes pulmonaires évocateurs. On arrêtera le traitement en présence de symptômes respiratoires indiquant une pneumopathie interstitielle ou inflammatoire de grade 3 ou plus (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Peau

On a fait état de réactions cutanées sévères chez des patients traités par TYKERB. Si l'on soupçonne la présence d'un érythème polymorphe ou de réactions menaçant le pronostic vital, comme le syndrome de Stevens-Johnson ou l'épidermolyse bulleuse toxique (c.-à-d. une éruption cutanée évolutive souvent accompagnée de vésicules ou de lésions des muqueuses), il convient de cesser le traitement par TYKERB (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Puisque des effets indésirables dermatologiques, comme l'éruption cutanée et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, ont été signalés très fréquemment lors des essais cliniques (voir EFFETS INDÉSIRABLES), on recommande aux médecins de procéder à

un examen de la peau avant le traitement puis régulièrement en cours de traitement. Le lapatinib peut accroître le risque de photosensibilité. On doit conseiller aux patients d'éviter toute exposition à la lumière du soleil et d'appliquer un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 30. En cas de réaction cutanée, il convient d'examiner tout le corps à chaque consultation jusqu'à un mois après la résolution de l'éruption. Les patients qui présentent une atteinte cutanée étendue ou persistante doivent être orientés vers un dermatologue.

Populations particulières

Femmes enceintes : TYKERB peut causer des anomalies fœtales (voir PARTIE II – TOXICOLOGIE). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent être avisées d'utiliser une méthode contraceptive efficace et de ne pas devenir enceintes durant le traitement par TYKERB ni pendant au moins 5 jours après la prise de la dernière dose. Si le médicament est pris pendant la grossesse ou si une grossesse survient au cours du traitement, la patiente doit être avertie des risques possibles pour le fœtus.

TYKERB ne s'est pas révélé tératogène lors des études menées chez des rates et des lapines gravides, mais il a causé de légères anomalies à des doses toxiques pour la mère (voir PARTIE II – TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : On ignore si TYKERB passe dans le lait humain. Comme c'est le cas de nombreux médicaments et que l'administration de TYKERB risque d'être préjudiciable au nourrisson, on recommande aux femmes de ne pas allaiter durant le traitement par TYKERB ni pendant au moins 5 jours après la prise de la dernière dose.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de TYKERB n'ont pas été établies dans la population pédiatrique.

Gériatrie (> 65 ans) : Les données sur l'emploi de TYKERB chez les patients de 65 ans et plus sont limitées. Au cours des essais cliniques sur TYKERB administré en association avec la capécitabine, parmi le nombre total de sujets atteints d'un cancer du sein métastatique ($n = 198$), 17 % avaient 65 ans ou plus et 1 % avaient au moins 75 ans. Dans l'ensemble, on n'a pas observé de différences sur le plan de l'innocuité entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Au cours des essais cliniques sur le lapatinib administré en association avec le létrozole ($n = 642$), parmi le nombre total de sujets atteints d'un cancer du sein métastatique hormonosensible, 44 % avaient 65 ans ou plus et 12 % avaient au moins 75 ans. Dans l'ensemble, on n'a pas observé de différences sur le plan de l'innocuité de l'association lapatinib-létrozole entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Cependant, l'œdème périphérique n'a pas été fréquemment signalé chez les sujets de moins de 65 ans. Aucune autre différence de la réponse entre ces sujets et les sujets plus jeunes n'a été rapportée dans les études cliniques, mais la possibilité que certaines personnes plus âgées manifestent une plus grande sensibilité au traitement ne peut être écartée. Dans l'essai clinique portant sur le lapatinib administré en association avec le létrozole, le délai médian avant une manifestation cardiaque a été plus court chez les

sujets de 65 ans ou plus dans le groupe recevant l'association létrozole-lapatinib (16,43 semaines) comparativement au groupe recevant le létrozole et un placebo (44,14 semaines) (« ensemble des patients »).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On doit corriger l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie ou l'hypocalcémie avant d'administrer TYKERB. Le médecin prescripteur doit envisager des dosages d'électrolytes et des électrocardiogrammes, avec mesure de l'intervalle QT, avant et durant le traitement.

Il faut évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) avant la mise en route du traitement pour s'assurer qu'elle se situe dans la gamme normale de l'établissement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) et la surveiller pendant le traitement par TYKERB pour veiller à ce qu'elle ne chute pas sous la limite inférieure de la normale. Dans le cadre des essais cliniques, la FEVG a été évaluée toutes les 8 semaines environ lors du traitement par TYKERB (voir Posologie recommandée et modification posologique).

La fonction hépatique (transaminases, bilirubine et phosphatase alcaline) doit être évaluée avant d'entreprendre le traitement, puis à intervalles de 4 à 6 semaines durant le traitement ou selon la situation clinique. Advenant des anomalies importantes de la fonction hépatique, le patient devra cesser de prendre le lapatinib et ne pourra pas être traité de nouveau par TYKERB.

On recommande aux médecins de procéder à un examen de la peau avant le traitement puis régulièrement en cours de traitement.

Aptitude à exécuter des tâches demandant jugement, vigilance et dextérité

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de TYKERB sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à manœuvrer des machines. De par sa pharmacologie, on ne peut prévoir l'effet du lapatinib sur ces capacités, mais on évaluera les risques pour chaque patient en fonction de son état clinique et du profil d'effets indésirables de TYKERB.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

L'innocuité de TYKERB a été évaluée en monothérapie et en association avec d'autres chimiothérapies dans le traitement de divers cancers chez plus de 12 000 sujets.

Association TYKERB-capécitabine

On a étudié l'innocuité de TYKERB en association avec la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique chez 198 patients dans le cadre d'un essai de phase III à répartition aléatoire (voir ESSAIS CLINIQUES). Le Tableau 1 résume les événements indésirables (indépendamment du lien de causalité) qui sont survenus chez au moins 5 % des sujets, quel que soit le groupe de traitement.

Tableau 1 Effets indésirables observés au cours de l'essai clinique EGF100151 (sans égard au lien causal) chez au moins 5 % des sujets

Événements	TYKERB + capécitabine (n = 198)			Capécitabine (n = 191)		
	Tous grades confondus* %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus* %	Grade 3 %	Grade 4 %
Gastro-intestinaux						
Diarrhée	65	13	1	40	10	0
Nausées	44	2	0	43	2	0
Vomissements	26	2	0	21	2	0
Douleurs abdominales	13	1	0	16	1	0
Stomatite	14	0	0	11	< 1	0
Constipation	10	0	0	12	1	0
Douleurs abdominales hautes	9	0	0	6	0	0
Dyspepsie	11	< 1	0	3	0	0
Ensemble de l'organisme et site d'administration						
Fatigue	23	3	0	25	3	< 1
Inflammation des muqueuses	15	0	0	12	2	0
Asthénie	10	1	< 1	13	2	0
Pyrexie	8	0	0	6	0	0
Cedème périphérique	6	< 1	0	4	< 1	0
Infections et infestations						
Rhinopharyngite	4	0	0	7	0	0
Métaboliques et nutritionnels						
Anorexie	14	< 1	0	19	< 1	0
Musculosquelettiques et tissu conjonctif						
Douleurs aux extrémités	12	1	0	7	< 1	0
Dorsalgie	11	1	0	6	< 1	0
Arthralgie	7	< 1	0	4	0	0
Douleurs osseuses	7	< 1	0	4	< 1	0
Neurologiques						
Céphalées	10	0	0	14	< 1	< 1
Étourdissements	4	0	0	8	< 1	< 1
Psychiatriques						
Insomnie	10	< 1	0	6	0	0
Respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Dyspnée	12	3	0	8	2	0
Toux	7	0	0	8	0	0
Épistaxis	8	0	0	2	0	0
Cutanés et sous-cutanés						
Érythrodysesthésie palmo-plantaire	53	12	0	51	14	0

	TYKERB + capécitabine (n = 198)			Capécitabine (n = 191)		
	Tous grades confondus* %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus* %	Grade 3 %	Grade 4 %
Événements						
Éruption cutanée [†]	28	2	0	14	1	0
Sécheresse de la peau	10	0	0	6	0	0

* Échelle de cotation NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 3.

[†] Une dermatite acnéiforme de grade 3 a été signalée chez moins de 1 % des sujets traités par l'association TYKERB-capécitabine.

Aucun des effets indésirables énumérés ne répondait aux critères du grade 5.

Les effets indésirables qui sont survenus le plus souvent au cours du traitement par l'association TYKERB-capécitabine étaient des réactions gastro-intestinales (diarrhée, nausées et vomissements) et dermatologiques (érythrodysesthésie palmo-plantaire et éruptions) et la fatigue. La diarrhée a été l'effet indésirable le plus fréquent (60 %, tous grades confondus) motivant l'abandon du traitement (5 % des sujets). Les effets de grades 3 et 4 les plus courants (NCI CTCAE v3) étaient la diarrhée et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Certaines anomalies des paramètres de laboratoire sont présentées au Tableau 2. Ces effets indésirables étaient de grade 1 ou de grade 2 dans la majorité des cas.

Anomalies des paramètres hématologiques et biologiques

Tableau 2 Anomalies sélectionnées des paramètres de laboratoire

Anomalies	TYKERB + capécitabine			Capécitabine		
	Tous grades confondus* %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus* %	Grade 3 %	Grade 4 %
Hématologiques						
Hémoglobine	56	< 1	0	53	1	0
Neutrophiles	22	3	< 1	31	2	1
Plaquettes	18	< 1	0	17	< 1	< 1
Hépatiques						
AST	49	2	< 1	43	2	0
Bilirubine totale**	45	4	0	30	3	0
ALT	37	2	0	33	1	0

* Cotation NCI CTCAE, version 3.

** La hausse de la bilirubinémie pourrait être due à l'inhibition par le lapatinib du captage hépatique par les protéines de transport OATP1B1, gpP ou BCRP (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Association TYKERB-létrozole

L'augmentation de la dose de lapatinib de 1 250 mg à 1 500 mg a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase I sur l'association lapatinib-létrozole. Cette étude a démontré des profils d'effets indésirables semblables pour ces deux doses; cependant, très peu de sujets ont reçu la dose de 1 250 mg, ce qui a rendu la comparaison difficile.

Dans le cadre d'un essai clinique avec répartition aléatoire, 1 286 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique positif pour les récepteurs hormonaux qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique ont reçu le létrozole avec ou sans TYKERB. Le profil d'innocuité de TYKERB dans cet essai concordait avec les résultats rapportés antérieurement dans d'autres essais évaluant TYKERB auprès de personnes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique. Le tableau 3 présente les effets indésirables survenus chez au moins 10 % des sujets de l'un ou l'autre des groupes de traitement et qui ont été plus fréquents chez les sujets recevant le traitement d'association. Certaines anomalies des paramètres de laboratoire sont présentées au tableau 4.

Tableau 3 Effets indésirables observés au cours de l'essai clinique EGF30008 (sans égard au lien causal) chez au moins 10 % des sujets

Termes privilégiés du MedDRA selon le système, l'appareil ou l'organe	Nombre (%) de sujets					
	TYKERB à 1 500 mg + létrozole à 2,5 mg (n = 654)			Létrozole à 2,5 mg + placebo (n = 624)		
	Tous grades confondus ^a %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus ^a %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Anorexie	11	< 1	0	9	< 1	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	14	< 1	0	13	< 1	0
Troubles gastro-intestinaux						
Diarrhée	64	9	< 1	20	< 1	0
Nausées	31	< 1	0	21	< 1	0
Vomissements	17	1	< 1	11	< 1	< 1
Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ^b	44	1	0	13	0	0
Prurit	12	< 1	0	9	< 1	0
Alopécie	13	< 1	0	7	0	0
Sécheresse de la peau	13	< 1	0	4	0	0
Troubles unguéaux	11	< 1	0	< 1	0	0
Troubles généraux et anomalies au point d'administration						
Fatigue	20	2	0	17	< 1	0

Asthénie	12	< 1	0	11	< 1	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Épistaxis	11	< 1	0	2	< 1	0

^a Échelle de cotation NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 3.

^b Outre le cas d'éruption cutanée indiqué à la section « Troubles de la peau ou du tissu sous-cutané », trois autres cas d'éruption cutanée rapportés dans chaque groupe de traitement ont été inclus dans la catégorie « Infections et infestations »; aucun de ces cas n'était de grade 3 (effet indésirable sévère) ou de grade 4 (effet indésirable invalidant ou mettant la vie en danger).

Tableau 4 Anomalies sélectionnées des paramètres de laboratoire

	TYKERB à 1500 mg/jour + létrozole à 2,5 mg/jour			Létrozole à 2,5 mg/jour + placebo		
	Tous grades confondus ^a	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus ^a	Grade 3	Grade 4
Paramètres hépatiques	%	%	%	%	%	%
Bilirubine totale	22	< 1	< 1	11	1	< 1
AST	53	6	0	36	2	< 1
ALT	46	5	< 1	35	1	0

^a Échelle de cotation NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 3.

Une éruption cutanée est survenue chez environ 28 % des sujets recevant l'association TYKERB-capécitabine et 44 % des sujets recevant l'association TYKERB-létrozole. Les éruptions cutanées étaient généralement de faible grade et n'ont pas motivé l'abandon du traitement par TYKERB.

Autres effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Cardiotoxicité

Des cas rares mais graves d'insuffisance cardiaque congestive, d'arrêt cardiaque et de mort subite ont été rapportés avec TYKERB. Vu les effets cardiotoxiques possibles des inhibiteurs des récepteurs ErbB2 (HER2), la FEVG a été surveillée environ toutes les 8 semaines au cours des essais cliniques. La baisse de la FEVG était jugée un effet indésirable grave (EIG) lorsque les signes ou les symptômes de détérioration étaient au moins de grade 3 (NCI CTCAE) ou advenant une diminution de la FEVG de 20 % ou plus par rapport à la valeur initiale et sous la limite inférieure de la normale définie par l'établissement. Dans l'étude EGF100151, parmi les 177 sujets recevant l'association lapatinib-capécitabine qui ont eu une évaluation de départ et au moins une mesure de la FEVG en cours de traitement, 10 (6 %) ont affiché une baisse ≥ 20 %, dont 4 (2 %) répondant aux critères d'EIG susmentionnés. Parmi les 150 sujets qui ont reçu la capécitabine seule et qui ont été soumis à une évaluation de départ et à au moins une mesure de la FEVG durant le traitement, une diminution de la FEVG ≥ 20 % a été enregistrée chez 9 sujets (6 %), dont 4 (3 %) répondant aux critères d'EIG.

Dans le cadre de trois études sur l'emploi de TYKERB en monothérapie, 17 des 338 sujets (5 %) qui ont eu une évaluation de départ et au moins une mesure de la FEVG durant le traitement ont affiché une baisse ≥ 20 % de la FEVG, dont 7 (2,1 %) répondant aux critères d'EIG (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Dans l'étude EGF30008, 3,1 % des sujets recevant l'association TYKERB-létrozole et 1,3 % des sujets recevant le létrozole en monothérapie répondaient aux critères d'EIG.

Hépatotoxicité

Le traitement par TYKERB a été associé à une hépatotoxicité. Au cours des essais cliniques, des effets hépatotoxiques ont été observés chez moins de 1 % des sujets, mais ils peuvent être sévères, voire mortels dans certains cas. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Des cas de pneumopathie interstitielle ou inflammatoire ont été signalés en lien avec TYKERB administré seul ou avec d'autres chimiothérapies (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

Troubles immunitaires

Des réactions d'hypersensibilité, y compris une anaphylaxie, ont été associées au traitement par TYKERB (voir CONTRE-INDICATIONS).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

On a fait état d'anomalies unguéales, notamment d'une paronychie.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Les effets indésirables suivants, signalés après la commercialisation de TYKERB, ont été tirés de déclarations spontanées et d'études de cas. Comme il s'agit de déclarations volontaires provenant d'une population de taille incertaine, on ne peut pas en évaluer précisément la fréquence, qui demeure donc inconnue. Les effets indésirables sont énumérés par système ou appareil suivant la terminologie MedDRA, en ordre décroissant de gravité.

Troubles cardiaques
<i>Arythmies ventriculaires/torsades de pointes</i>
<i>Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme</i>
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés
<i>Graves réactions cutanées, incluant des cas de syndrome de Stevens Johnson et de nécrolyse épidermique toxique</i>

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le lapatinib est fortement métabolisé par le CYP3A4 et, par conséquent, les puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 administrés concurremment avec TYKERB modifient les concentrations de lapatinib (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez des sujets en santé recevant le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, à raison de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours, l'ASC (reflétant l'exposition générale) et la demi-vie du lapatinib correspondaient à environ 3,6 fois et 1,7 fois celles des témoins,

respectivement. On doit éviter la prise concomitante de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (entre autres, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, atazanavir, indinavir, néfazodone, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, télichromycine, voriconazole). Le pamplemousse peut également accroître les concentrations plasmatiques de lapatinib et est à éviter. S'il faut administrer un puissant inhibiteur du CYP3A4, on doit envisager de réduire la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique). Lorsque le lapatinib est prescrit avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4, on doit user de prudence et surveiller de près les événements indésirables.

Chez des sujets sains recevant la carbamazépine, un inducteur du CYP3A4, à raison de 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours et de 200 mg deux fois par jour pendant 17 jours, l'exposition générale (ASC) au lapatinib a diminué d'environ 72 %. L'usage concomitant de puissants inducteurs du CYP3A4 (p. ex. dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampine, rifabutine, rifapentine, phénobarbital, millepertuis) est à éviter. S'il faut administrer un puissant inducteur du CYP3A4, la dose de lapatinib devra être ajustée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).

Un prétraitement par un inhibiteur de la pompe à protons (esomeprazole) a réduit l'exposition au lapatinib de 27 % en moyenne (plage : de 6 à 49 %). Cet effet diminue en fonction de l'âge du patient, surtout à compter de 40 à 60 ans. Par conséquent, il convient d'être prudent si le lapatinib est employé chez des patients recevant un prétraitement par un inhibiteur de la pompe à protons.

L'administration concomitante de TYKERB et d'un autre médicament qui allonge l'intervalle QT/QTc est à éviter dans la mesure du possible. Les classes chimiques ou pharmacologiques de médicaments qui ont été associés à un allongement de l'intervalle QT/QTc et à des torsades de pointes sont énumérées ci-dessous, même si les représentants de chaque classe n'ont pas été nécessairement tous incriminés.

Antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide), antiarythmiques de classe III (p. ex. amiodarone, sotalol, ibutilide), antiarythmiques de classe IC (p. ex. flécaïnide, propafénone), anthracyclines, y compris traitement antérieur (p. ex. doxorubicine, épiburicine), inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. sunitinib), antipsychotiques (p. ex. chlorpromazine, pimozide, halopéridol, dropéridol, ziprasidone), antidépresseurs (p. ex. fluoxétine, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques [p. ex. amitriptyline, imipramine, maprotiline]), opioïdes (p. ex. méthadone), antibiotiques [macrolides et analogues (p. ex. érythromycine, clarithromycine, télichromycine), quinolones (p. ex. moxifloxacine, lévofloxacine)], pentamidine, antipaludéens (p. ex. quinine, chloroquine), antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, fluconazole, voriconazole), dompéridone, antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex. dolasétron, ondansétron), tacrolimus, β₂-stimulants (p. ex. salmétérol, formotérol).

Comme les concentrations plasmatiques de lapatinib peuvent être augmentées par des inhibiteurs du CYP3A4, l'allongement de l'intervalle QT/QTc associé à TYKERB risque

d'être accru en présence d'inhibiteurs du CYP3A4. L'administration concomitante de ces médicaments avec TYKERB est déconseillée.

Il est déconseillé d'utiliser TYKERB en même temps que des médicaments qui peuvent perturber les taux d'électrolytes (p. ex. diurétiques de l'anse, thiazidiques ou apparentés, laxatifs et lavements, amphotéricine B, corticostéroïdes à forte dose).

TYKERB inhibe les enzymes CYP3A4 *in vitro* à des concentrations thérapeutiques. L'utilisation concomitante du lapatinib et du midazolam administré par voie orale s'est traduite par une augmentation de l'ASC du midazolam d'environ 45 %. On n'a observé aucune augmentation de l'ASC importante sur le plan clinique lorsque le midazolam a été administré par voie intraveineuse. On doit faire preuve de prudence et envisager de réduire la dose du substrat concomitant lorsque TYKERB est administré avec des médicaments à prise orale et à marge thérapeutique étroite qui sont des substrats du CYP3A4 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Il faut s'attendre à ce que TYKERB ralentisse le métabolisme et augmente la biodisponibilité des substrats du CYP3A4 suivants, qui allongent également l'intervalle QT/QTc : clarithromycine, érythromycine, télithromycine, quinidine, quinine, ondansétron, halopéridol, pimozide, ziprasidone, salmétérol, méthadone et dompéridone. L'administration concomitante de ces médicaments et de TYKERB est déconseillée.

Les listes de médicaments pouvant interagir avec TYKERB présentées ci-dessus ne sont pas exhaustives. Il convient de consulter les sources d'information mises à jour pour connaître les nouveaux médicaments homologués qui allongent l'intervalle QT/QTc, inhibent le CYP3A4 ou causent des déséquilibres électrolytiques, de même que les médicaments plus anciens pour lesquels ces effets ont été récemment établis.

Le lapatinib inhibe les enzymes CYP2C8 *in vitro* à des concentrations thérapeutiques. On doit faire preuve de prudence lorsque le lapatinib est administré avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont des substrats du CYP2C8 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Le lapatinib est un substrat des protéines de transport gpP (glycoprotéine P) et BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*). Les inhibiteurs (p. ex. quinidine et cyclosporine A) et les inducteurs (p. ex. rifampine et dexaméthasone) de ces protéines peuvent modifier l'ASC et/ou la distribution du lapatinib et, de ce fait, doivent être utilisés avec prudence (voir Pharmacocinétique). Il est probable que l'allongement de l'intervalle QT/QTc entraîné par TYKERB augmente en présence d'inhibiteurs de ces protéines de transport.

Le lapatinib inhibe la protéine de transport gpP *in vitro* à des concentrations thérapeutiques. L'emploi concomitant du lapatinib et de la digoxine administrée par voie orale, qui est aussi un substrat de la gpP, a entraîné une augmentation d'environ 98 % de l'ASC de la digoxine. En raison de sa marge thérapeutique étroite, on doit surveiller les concentrations sériques de la digoxine au début de l'administration conjointe avec le lapatinib. On doit faire preuve de prudence lorsque le lapatinib est administré

concurrentement avec la digoxine ou avec d'autres médicaments dotés d'une marge thérapeutique étroite qui sont des substrats de la gpP.

TYKERB inhibe les protéines de transport BCRP et OATP1B1 *in vitro*. La portée clinique de cet effet n'a pas été évaluée, bien qu'il puisse en résulter une hausse de la bilirubinémie à cause de l'inhibition par le lapatinib du captage hépatique par l'OATP1B1 ou de l'inhibition de l'excrétion biliaire par la gpP ou la BCRP. La coadministration de TYKERB et de médicaments qui sont des substrats de la BCRP ou de l'OATP1B1 (p. ex. la rosuvastatine) risque d'accroître les concentrations du médicament substrat; on doit donc faire preuve de prudence (voir Pharmacocinétique).

L'administration concomitante de TYKERB et de capécitabine ou de létrozole n'a pas modifié de façon importante la pharmacocinétique de l'un ou l'autre de ces trois agents (ni des métabolites de la capécitabine).

Interactions médicament-aliment

La biodisponibilité de TYKERB est augmentée par la nourriture. TYKERB doit absolument être pris au moins une heure avant ou au moins une heure après un repas à faible teneur en matières grasses (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Le jus de pamplemousse peut inhiber le CYP3A4 dans la paroi intestinale et accroître la biodisponibilité du lapatinib; il convient donc de l'éviter durant un traitement par le lapatinib.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

TYKERB doit être administré uniquement par des médecins expérimentés dans l'usage des antinéoplasiques (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE).

Les tumeurs surexprimant le récepteur ErbB2 (HER2) sont définies par une IHC 3+ (immunohistochimie 3+), une IHC 2+ et une amplification du gène détectée par la méthode FISH (hybridation *in situ* en fluorescence), ou une amplification du gène seulement. L'amplification du gène doit être effectuée au moyen d'une épreuve précise et validée. Le tissu tumoral est ErbB2 (HER2) positif si la méthode FISH indique un rapport supérieur à 2,0 et si l'analyse immunohistochimique révèle une IHC 3+ et une coloration sur toute la circonférence de plus de 10 % des cellules tumorales.

Considérations posologiques

La biodisponibilité du lapatinib est accrue par la nourriture. TYKERB doit absolument être pris au moins une heure avant ou au moins une heure après un repas à faible teneur en matières grasses. La dose quotidienne recommandée de lapatinib ne doit pas être fractionnée.

Posologie recommandée et modification posologique

Association TYKERB-capécitabine

La posologie recommandée de TYKERB, lorsqu'il est administré en association avec la capécitabine, est de 1 250 mg (5 comprimés) en une prise par jour, tous les jours. TYKERB doit être pris au moins une heure avant ou au moins une heure après un repas à faible teneur en matières grasses (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

La dose recommandée de capécitabine est de 2 000 mg/m²/jour, fractionnée en deux prises à 12 heures d'intervalle, du jour 1 au jour 14 d'un cycle de 21 jours (voir PARTIE II – ESSAIS CLINIQUES). La capécitabine doit être prise au cours d'un repas ou dans les 30 minutes suivant l'ingestion de nourriture.

Il faut consulter les renseignements thérapeutiques sur la capécitabine pour connaître les recommandations concernant le report de prise et la réduction de la dose.

Association TYKERB-létrozole

La posologie recommandée de lapatinib, lorsqu'il est administré en association avec le létrozole, est de 1 500 mg (6 comprimés) en une prise par jour, tous les jours. TYKERB doit être pris au moins une heure avant ou au moins une heure après un repas à faible teneur en matières grasses (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

La dose recommandée de létrozole, lorsqu'il est administré en association avec le lapatinib, est de 2,5 mg une fois par jour.

Manifestations cardiaques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

On doit arrêter le traitement par TYKERB si le patient manifeste des symptômes attribuables à une baisse de la FEVG de grade 3 ou plus, selon la cotation NCI CTCAE, ou si la FEVG chute sous la limite inférieure de la normale définie par l'établissement. On pourra envisager de reprendre le traitement après un délai d'au moins deux semaines, à condition que la FEVG soit revenue dans la plage normale et que le patient soit exempt de symptômes. Il est alors recommandé de réduire la dose (1 000 mg/jour en association avec la capécitabine et 1 250 mg/jour en association avec le létrozole). D'après les données actuelles, la plupart des diminutions de la FEVG surviennent pendant les 12 premières semaines de traitement, mais les données sur une exposition prolongée sont limitées.

Pneumopathie interstitielle ou inflammatoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES) Il convient d'interrompre l'administration de TYKERB en présence de symptômes pulmonaires évoquant une pneumopathie interstitielle ou inflammatoire de grade 3 ou plus (NCI CTCAE).

Diarrhée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES) Il convient d'interrompre l'administration de TYKERB chez les patients souffrant de

diarrhée de grade 3 (NCI CTCAE) ou encore de grade 1 ou 2 s'accompagnant de complications (crampes abdominales modérées ou sévères, nausées ou vomissements de grade 2 ou plus (NCI CTCAE), baisse de l'indice fonctionnel, fièvre, septicémie, neutropénie, saignement manifeste ou déshydratation). On peut reprendre le traitement par TYKERB à une dose plus faible (réduite de 1 000 mg/jour à 750 mg/jour, de 1 250 mg/jour à 1 000 mg/jour ou de 1 500 mg/jour à 1 250 mg/jour) lorsque la diarrhée s'améliore (grade 1 ou moins). L'emploi de TYKERB doit être arrêté définitivement chez les patients aux prises avec une diarrhée de grade 4 (NCI CTCAE).

Réactions cutanées sévères (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Il convient de cesser le traitement par TYKERB chez les patients qui présentent une éruption cutanée évolutive sévère s'accompagnant de vésicules ou de lésions des muqueuses.

Atteinte rénale

TYKERB n'a pas été administré à des sujets présentant une insuffisance rénale sévère, mais il est peu probable qu'une adaptation posologique soit nécessaire, étant donné que moins de 2 % de la dose administrée est éliminée par les reins (substance mère et métabolites) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Atteinte hépatique

TYKERB est métabolisé au niveau du foie. Une insuffisance hépatique modérée ou sévère a été associée à une augmentation respective de 56 et 85 % de l'ASC. À cause de l'exposition accrue au médicament, la prudence est de rigueur lorsque TYKERB est prescrit à des patients présentant une atteinte hépatique. Advenant des anomalies importantes de la fonction hépatique, le patient devra cesser de prendre le médicament et ne pourra pas reprendre le traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Il n'y a pas de données d'innocuité issues des essais cliniques sur l'emploi de TYKERB en présence d'une insuffisance hépatique sévère (classe C – Child-Pugh). TYKERB doit être administré avec prudence chez les insuffisants hépatiques sévères (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Usage concomitant de puissants inhibiteurs du CYP3A4

Il convient d'éviter la coadministration de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il n'y a pas de données cliniques recommandant un ajustement posologique approprié pour les patients qui reçoivent de puissants inhibiteurs du CYP3A4. Cependant, selon les études pharmacocinétiques, une dose de TYKERB de 500 mg/jour devrait ramener l'ASC du lapatinib à l'intérieur de la gamme observée en l'absence d'inhibiteur et doit donc être envisagée. Si l'inhibiteur est retiré, on doit attendre environ une semaine avant de majorer graduellement la dose de lapatinib jusqu'à la posologie approuvée.

Usage concomitant de puissants inducteurs du CYP 3A4

Il convient d'éviter la coadministration de puissants inducteurs du CYP3A4 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il n'y a pas de données cliniques recommandant un ajustement posologique approprié pour les patients qui reçoivent de puissants inducteurs du CYP3A4. S'il faut administrer un inducteur, il convient de majorer graduellement la dose de TYKERB selon la tolérabilité. Si l'inducteur est retiré, la dose de TYKERB sera abaissée graduellement jusqu'à la dose approuvée sur une période d'environ deux semaines.

Autres toxicités

L'interruption ou l'arrêt du traitement par TYKERB peut être envisagé chez les patients présentant une toxicité de grade 2 ou plus, selon la classification NCI CTCAE.

L'administration pourra être reprise à la posologie de 1 250 mg/jour en association avec la capécitabine ou de 1 500 mg/jour en association avec le létrozole après résolution ou régression au grade 1. Si l'effet toxique réapparaît, le traitement devra être remis en route à une posologie réduite (1 000 mg/jour en association avec la capécitabine et 1 250 mg/jour en association avec le létrozole).

Oubli d'une dose

Une dose omise de TYKERB ne doit pas être remplacée, et l'administration du médicament doit reprendre au moment de la prochaine dose quotidienne prévue (voir SURDOSAGE).

Administration

TYKERB se prend par voie orale.

SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote pour contrecarrer de façon spécifique l'inhibition de la phosphorylation de la tyrosine au niveau du récepteur ErbB1 (EGFR) et/ou du récepteur ErbB2 (HER2). Au cours des essais cliniques, la dose maximale de TYKERB administrée par voie orale a été de 1 800 mg, une fois par jour.

Des prises plus fréquentes pourraient produire des concentrations sériques supérieures aux taux observés au cours des essais cliniques; par conséquent, si le patient oublie une

prise, il ne doit pas doubler la dose, mais attendre le moment de la prochaine dose quotidienne prévue (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une surveillance continue par ECG pourrait être indiquée en cas de surdosage.

Symptômes et signes

Des cas asymptomatiques et symptomatiques de surdosage ont été signalés chez des patients traités par TYKERB. Les symptômes observés comprenaient les effets indésirables connus associés à TYKERB (voir *Effets indésirables*) et, dans certains cas, cuir chevelu endolori, tachycardie sinusale (ECG normal par ailleurs) et/ou inflammation des muqueuses.

Traitement

L'élimination rénale de TYKERB est négligeable, et le médicament se lie fortement aux protéines plasmatiques; l'hémodialyse ne serait donc pas une méthode efficace pour favoriser l'élimination de TYKERB.

Autrement, la prise en charge doit reposer sur l'indication clinique ou sur les recommandations du centre antipoison de la région, le cas échéant.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ditosylate de lapatinib est une petite molécule antikinase novatrice à double action de la classe des 4-anilinoquinazolines qui a un mode d'action unique; en effet, le lapatinib inhibe de manière puissante, réversible et sélective les domaines intracellulaires à activité tyrosine kinase (TK) des récepteurs ErbB1 (EGFR) et ErbB2 (HER2) (valeurs du K_i^{app} : 3nM et 13nM, respectivement). À l'instar d'autres petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase étudiées, le lapatinib compétitionne avec l'adénosine-triphosphate (ATP) en occupant son site de fixation sur le domaine TK. Il inhibe ainsi la liaison de l'ATP au domaine TK et empêche la tyrosine kinase d'utiliser l'ATP comme cofacteur de la phosphorylation des résidus tyrosine. Contrairement aux autres petites molécules inhibitrices de TK, qui agissent sur le domaine intracellulaire d'un seul type de récepteur à activité TK, le lapatinib cible deux membres de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique, ErbB1 et ErbB2.

Le lapatinib se dissocie lentement de ses récepteurs (demi-vie \geq 300 minutes). Cette vitesse de dissociation s'est révélée plus faible que celle d'autres inhibiteurs de kinase de la classe des 4-anilinoquinazolines étudiés. Le lapatinib inhibe la croissance des cellules tumorales stimulées par les récepteurs ErbB *in vitro* et dans divers modèles animaux.

En plus de son activité en monothérapie, TYKERB a exercé un effet additif au cours d'une étude *in vitro*, où il a été coadministré avec le 5-fluorouracile (métabolite actif de la capécitabine) dans quatre lignées de cellules tumorales. La signification clinique de ces données *in vitro* est inconnue.

Les effets inhibiteurs du lapatinib sur la croissance tumorale ont été évalués sur des lignées cellulaires préalablement traitées avec le trastuzumab. Le lapatinib a maintenu une activité significative sur les lignées de cellules tumorales mammaires sélectionnées pour leur croissance prolongée *in vitro* sur milieu contenant du trastuzumab. Les résultats permettent de croire qu'il n'y a pas de résistance croisée entre ces deux agents qui ciblent les récepteurs ErbB2 (HER2).

Les cellules mammaires cancéreuses hormonosensibles (récepteurs d'œstrogène [RE] positifs et/ou récepteurs de la progestérone [RP] positifs) coexprimant le récepteur ErbB2 (HER2) ont tendance à être réfractaires aux traitements endocriniens classiques. Dans les cellules mammaires cancéreuses hormonosensibles qui présentent initialement peu de récepteurs EGFR ou ErbB2 (HER2), le nombre de ces récepteurs augmente à mesure que la tumeur devient résistante au traitement endocrinien.

Électrophysiologie cardiaque

Allongement de l'intervalle QT

L'effet du lapatinib sur l'intervalle QT a été étudié lors d'un essai à simple insu contrôlé par placebo avec permutation (une seule séquence – placebo et traitement actif) mené chez des porteurs de tumeurs solides parvenues à un stade avancé (N = 58; étude EGF114271). L'âge médian des sujets, de sexe féminin pour la plupart (64 %), était de 56 ans. Au cours de la période de traitement de 4 jours, les sujets ont reçu 3 doses de placebo à 12 heures d'intervalle (le matin et le soir du jour 1 et le matin du jour 2), puis 3 doses de lapatinib à 2 000 mg selon le même horaire. Diverses évaluations (p. ex., ECG, analyses des paramètres pharmacocinétiques) ont été effectuées au départ, puis aux mêmes heures les jours 2 et 4.

Le paramètre principal – soit la variation moyenne (moindres carrés), par rapport au départ, de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) après correction de l'effet placebo ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) à chaque point de mesure – a été analysé dans la population évaluable (sujets ayant reçu des doses consécutives du médicament à l'étude selon l'ordre défini dans le protocole, et chez qui on a obtenu un nombre suffisant de mesures ECG par surveillance Holter le jour 1 et sur 24 heures les jours 2/3 et 4/5) et dans la population soumise aux analyses des paramètres pharmacodynamiques (sujets ayant reçu au moins une dose de placebo ou de lapatinib et chez qui on a obtenu au moins une mesure ECG par surveillance Holter les jours 1, 2, 3 et 4). Dans la population évaluable (N = 37), l'intervalle $\Delta\Delta\text{QTcF}$ maximal moyen (IC à 90 %), de 8,75 ms (4,08, 13,42), a été observé 10 heures après la prise de la 3^e dose de lapatinib à 2000 mg. Lors de plusieurs mesures, l'intervalle $\Delta\Delta\text{QTcF}$ dépassait le seuil des 5 ms, et la limite supérieure de l'IC à 90 % dépassait le seuil des 10 ms. Les résultats observés dans la population soumise aux analyses des paramètres pharmacodynamiques (n = 52) rejoignaient ceux qu'on a obtenus dans la population évaluable (intervalle $\Delta\Delta\text{QTcF}$ maximal [IC à 90 %] de 7,91 ms [4,13, 11,68]) 10 heures après la prise de la 3^e dose de lapatinib. Les analyses de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie ont confirmé l'existence d'une corrélation positive entre les concentrations plasmatiques de lapatinib et l'intervalle $\Delta\Delta\text{QTcF}$.

On a observé un allongement de l'intervalle QTc en fonction de la concentration dans le cadre d'une étude ouverte non contrôlée, à doses croissantes, réalisée chez des patients porteurs d'une tumeur solide, qui ont reçu des doses de 175 à 1 800 mg/kg de TYKERB pendant 14 jours. Les modifications prévues de l'intervalle QTc aux concentrations plasmatiques maximales d'après les modèles pharmacocinétiques-pharmacodynamiques sont présentées dans le tableau suivant.

Modifications prévues de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale (ms) N = 38					
Situation*	Concentration de lapatinib (ng/mL)	Lecture automatique de l'ECG		Lecture manuelle de l'ECG	
		Pente (moyenne)	Pente (95 ^e percentile)	Pente (moyenne)	Pente (95 ^e percentile)
C _{max} (moyenne géométrique) dans l'étude EGF10005	3 203	12	20	7	13
C _{max} la plus élevée observée dans l'étude EGF10005	7 487	27	47	16	29
Insuffisance hépatique modérée** (x 1,15)	3 683	13	23	8	14
Inhibition par le kétoconazole (x 2,14)	6 854	24	43	15	27
Déjeuner riche en matières grasses (x 3,15)	10 089	36	63	22	39

$$QTc = QT/RR^{0,33}$$

* Valeur de la moyenne géométrique de la C_{max} multipliée par le rapport des moyennes géométriques de l'effet noté entre parenthèses dans chaque situation

** La C_{max} a été réduite en présence d'une insuffisance hépatique sévère; le tableau donne donc le changement attribuable à une atteinte hépatique modérée.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration par voie orale, TYKERB est absorbé de manière incomplète et variable (coefficient de variation de l'ASC entre 50 et 100 % environ). Les concentrations sériques apparaissent après un délai médian de 0,25 heure (plage : 0-1,5 heure). Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de lapatinib sont atteintes environ 4 heures après l'administration du médicament. Une dose quotidienne de 1 250 mg produit, à l'état d'équilibre, des valeurs C_{max} de 2,43 (1,57-3,77) µg/mL et ASC de 36,2 (23,4-56) µg·h/mL (moyennes géométriques; IC à 95 %).

La prise du médicament avec de la nourriture accroît l'exposition générale au lapatinib (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'ASC du lapatinib a à peu près triplé et quadruplé (C_{max} environ 2,5 à 3 fois plus élevée) lorsque le médicament a été pris durant un repas à faible teneur en matières grasses (5 % de matières grasses [500 calories]) et un repas à forte teneur en matières grasses (50 % de matières grasses [1 000 calories]), respectivement.

Distribution : Le lapatinib se lie fortement (à un taux supérieur à 99 %) à l'albumine et à la glycoprotéine acide alpha-1. D'après des études *in vitro*, le lapatinib est un substrat des protéines de transport BCRP (ABCG2) et gpP (ABCB1). Dans des études *in vitro*, le lapatinib a également inhibé la gpP (CI₅₀ 2,3 µg/mL), la BCRP (CI₅₀ 0,014 µg/mL) et le peptide transporteur d'anions OATP 1B1 (CI₅₀ 2,3 µg/mL), qui participe au captage hépatique, à des concentrations thérapeutiques. On ne connaît pas la signification clinique

de ces effets sur la pharmacocinétique d'autres médicaments ni sur l'activité pharmacologique d'autres agents antinéoplasiques. Le lapatinib n'inhibe pas de façon significative les transporteurs rénaux des familles OAT ou OCT (CI_{50} *in vitro* $\geq 6,9$ $\mu\text{g/mL}$).

Métabolisme : Le lapatinib est en large partie métabolisé, principalement par les enzymes CYP3A4 et CYP3A5 et à un degré minime par le CYP2C19 et le CYP2C8, en divers métabolites oxydés, dont aucun ne représente plus de 14 % de la dose excrétée dans les fèces ou plus de 10 % des concentrations plasmatiques de lapatinib.

TYKERB inhibe les enzymes CYP3A4 (K_i 0,6 à 2,3 $\mu\text{g/mL}$) et CYP2C8 (0,3 $\mu\text{g/mL}$) *in vitro* à des concentrations thérapeutiques. En revanche, il n'a pas inhibé de façon significative les enzymes 1A2, 2C9, 2C19 et 2D6 du cytochrome P450 dans les microsomes hépatiques humains, ni les enzymes UGT (CI_{50} *in vitro* $\geq 6,9$ $\mu\text{g/mL}$).

Chez des volontaires sains recevant le kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, à raison de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours, l'exposition générale au lapatinib a été environ 3,6 fois plus élevée et la demi-vie, environ 1,7 fois plus élevée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Chez des volontaires sains recevant la carbamazépine, un inducteur du CYP3A4, à raison de 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours et de 200 mg deux fois par jour pendant 17 jours, l'exposition générale au lapatinib a été réduite de 72 % environ (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).

Excrétion : La demi-vie du lapatinib, mesurée après l'administration d'une seule dose, a augmenté en fonction de la dose. L'administration quotidienne de TYKERB a toutefois amené un état d'équilibre en 6 à 7 jours, ce qui indique une demi-vie efficace de 24 heures. Le lapatinib est essentiellement éliminé par métabolisme (CYP3A4 et CYP3A5). Le lapatinib et ses métabolites sont principalement éliminés dans les fèces (taux de récupération médian : 27 % [plage : 3-67 %]). Moins de 2 % de la dose est éliminée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique du lapatinib a été étudiée chez des sujets présentant une atteinte hépatique modérée ($n = 8$) ou sévère ($n = 4$) et chez 8 sujets témoins en santé. Après l'administration orale d'une seule dose de 100 mg de TYKERB, l'exposition générale au médicament (ASC) a augmenté d'environ 56 et 85 % chez les sujets ayant une atteinte hépatique modérée et sévère, respectivement. On recommande donc la prudence avant d'administrer TYKERB en présence d'une atteinte hépatique à cause d'une exposition accrue au médicament. Il n'y a pas de données d'innocuité issues des essais cliniques sur l'emploi de TYKERB en présence d'une insuffisance hépatique sévère. D'après les modèles pharmacocinétiques, une réduction de la dose est recommandée, quoique l'innocuité et l'efficacité de cette dose réduite n'aient pas été établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique). Les patients qui présentent une hépatotoxicité sévère au cours du traitement devront cesser de prendre TYKERB et ne pourront pas être traités de nouveau par le lapatinib (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de TYKERB n'a pas été étudiée de façon spécifique chez des patients ayant une atteinte rénale ni chez des patients sous hémodialyse. Il est peu probable toutefois que l'atteinte rénale ait un effet sur la pharmacocinétique du lapatinib, étant donné que moins de 2 % de la dose administrée est éliminée par les reins (substance mère et métabolites).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TYKERB à 250 mg : comprimés pelliculés jaunes, ovales et biconvexes, gravés « GS XJG » sur une face.



Excipients : **Noyau du comprimé** : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, povidone et stéarate de magnésium. **Enrobage** : dioxyde de titane, hypromellose, macrogol/PEG 400, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et polysorbate 80.

Les comprimés pelliculés TYKERB sont présentés en flacons de polyéthylène haute densité (HDPE) de 70 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

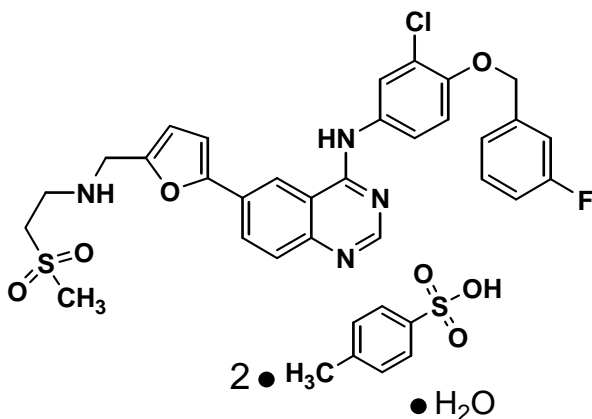
Dénomination commune : ditosylate de lapatinib

Nom chimique : N-(3-chloro-4-{{(3-fluorophényl)méthyl}oxy}phényl)-6-[5-{{2-(méthylsulfonyl)éthyl}amino}méthyl]-2-furanyl]-4-quinazolinamine bis(4-méthylbenzènesulfonate) monohydraté

Formule moléculaire : $C_{29}ClFH_{26}N_4O_4S (C_7H_8O_3S)_2 H_2O$ (ditosylate monohydraté)

Masse moléculaire : 943,5 (581,07 base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le lapatinib se présente sous forme de solide jaune, ayant un coefficient de solubilité de 0,007 mg/mL dans l'eau et de 0,001 mg/mL dans une solution de HCl à 0,1N, à 25 °C.

Chaque comprimé à 250 mg contient 405 mg de ditosylate de lapatinib monohydraté, équivalant à 250 mg de lapatinib sous forme de base libre par comprimé.

ESSAIS CLINIQUES

Des données ont révélé que dans certains contextes, TYKERB est moins efficace que les schémas thérapeutiques comprenant le trastuzumab.

Association TYKERB-capécitabine

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

L'efficacité et l'innocuité de TYKERB (ditosylate de lapatinib), en association avec la capécitabine dans le traitement du cancer du sein, ont été évaluées au cours d'un essai ouvert de phase III à répartition aléatoire. Le critère d'admissibilité était un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique surexprimant le récepteur ErbB2 (HER2) (IHC 3+ ou IHC 2+ et FISH positif), en progression après un traitement incluant des taxanes, des anthracyclines et le trastuzumab. Le tableau 5 résume les paramètres démographiques et pathologiques des deux groupes de l'étude.

Les sujets ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes : TYKERB à raison de 1 250 mg une fois par jour (en continu) + capécitabine (2 000 mg/m²/jour, du jour 1 au jour 14, tous les 21 jours); capécitabine seule (2 500 mg/m²/jour, du jour 1 au jour 14, tous les 21 jours). Le traitement de l'étude était administré jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'une autre raison motive l'abandon du traitement. Le principal critère de l'étude était le délai avant la progression, incluant les décès attribuables au cancer du sein, évalué par un comité indépendant. On a mis fin à l'étude lorsque les résultats d'une analyse intermédiaire programmée ont montré un allongement du délai de progression chez les sujets ayant reçu l'association. Soixante-quinze (75) autres sujets ont été inscrits à l'étude entre l'analyse intermédiaire et l'analyse réalisée le 3 avril 2006. À ce moment, les patients du groupe capécitabine seule ont été autorisés à recevoir en plus TYKERB. Après la fin de l'étude, 36 sujets sous capécitabine sont passés à l'association TYKERB-capécitabine, dont 26 avant la progression de la maladie alors qu'ils prenaient la capécitabine en monothérapie.

Tableau 5 Paramètres démographiques et pathologiques

Paramètres	TYKERB + capécitabine <i>n</i> = 198	Capécitabine <i>n</i> = 201
Âge (ans)		
Médiane (plage)	54 (26-80)	52 (28-83)
Groupe d'âge (%)		
< 65 ans	83	88
≥ 65 ans	17	12
Race (%)		
Blanche	91	90
Asiatique	3	4
Hispanique	2	3
Noire	3	1
Autre	1	1
Stade et siège de la maladie au moment de l'admission à l'étude (%)		
IIIb ou IIIc, avec lésion T4	4	4
IV – viscéral	75	79
IV – non viscéral	22	17
Statut hormonal (%)		
RE+ et/ou /RP+	48	46
RE- et RP-	48	50
Inconnu	4	3

RE = récepteur d'œstrogène

RP = récepteur de la progestérone

Les résultats de l'analyse d'efficacité du 3 avril 2006 sont présentés au tableau 6.

Résultats de l'étude

À l'analyse du 3 avril 2006, les évaluations par le groupe indépendant et les investigateurs ont montré que l'association lapatinib-capécitabine a augmenté de façon significative le délai de progression par rapport à la capécitabine en monothérapie. Cependant, les évaluations du comité indépendant et des investigateurs étant contradictoires (le comité indépendant a vraisemblablement surestimé le délai de progression), il n'a pas été possible de mesurer le degré d'amélioration du délai de progression. Si, dans une étude ouverte, un biais de non-insu peut souvent fausser l'évaluation des investigateurs, dans le cas présent, les résultats de l'investigateur semblent refléter davantage le délai de progression.

Tableau 6 Résultats d'efficacité* au moment de l'analyse du 3 avril 2006

	Évaluation des investigateurs		Évaluation du comité indépendant	
	TYKERB + capécitabine	Capécitabine seule	TYKERB + capécitabine	Capécitabine seule
	(n = 198)	(n = 201)	(n = 198)	(n = 201)
Nombre d'événements (progression)	121	126	82	102
Délai médian de progression, semaines (25 ^e percentile; 75 ^e percentile), semaines	23,9 (12,0; 44,0)	18,3 (6,9; 35,7)	27,1 (17,4; 49,4)	18,6 (9,1; 36,9)
Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>	0,72 (0,56-0,92) 0,00762		0.57 (0,43-0,77) 0,00013	
Taux de réponse (%) (IC à 95 %)	31,8 (25,4-38,8)	17,4 (12,4-23,4)	23,7 (18,0-30,3)	13,9 (9,5-19,5)

*Une amélioration du délai de progression a été observée à la fois par l'investigateur et le comité indépendant bien que la différence constatée par le comité indépendant ait vraisemblablement été surestimée.

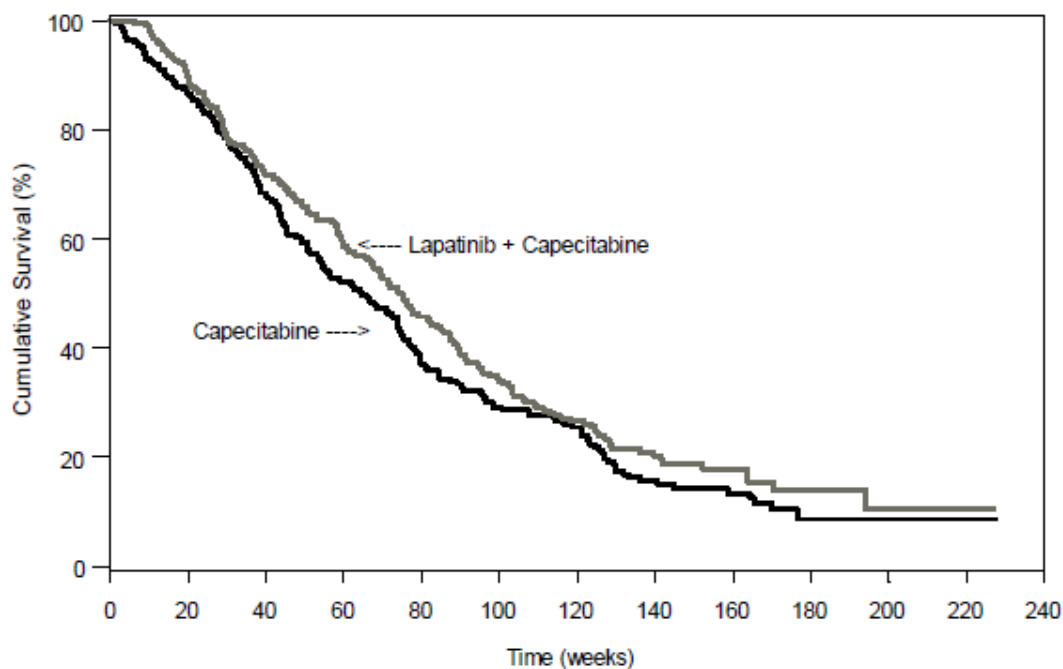
La coadministration de TYKERB et de la capécitabine a prolongé de façon significative la survie sans progression, par rapport à la capécitabine seule. En outre, on a noté 4 cas (2 %) de métastases au système nerveux central dans le groupe traité par l'association, comparativement à 13 (6 %) dans le groupe recevant la capécitabine en monothérapie ($p = 0,0445$). Cependant, un gain statistiquement significatif en survie globale ou une atténuation des symptômes attribuable au traitement n'a pas été démontré. La plus récente analyse de la survie globale, en date du 1^{er} octobre 2008, révèle un rapport des risques instantanés non ajusté de 0,87 (IC à 95 % : 0,71-1,08; $p = 0,210$). La médiane de survie globale est de 64,7 semaines pour la capécitabine seule et de 75,0 semaines pour l'association lapatinib-capécitabine (tableau 7).

Tableau 7 Résultats de survie globale (analyse en intention de traiter) (1^{er} octobre 2008)

	TYKERB + capécitabine (n = 207*)	Capécitabine (n = 201*)
Décès, n (%)	168 (81)	172 (86)
Survie globale calculée par la méthode de Kaplan-Meier, semaines Médiane [IC à 95 %]	75,0 [65,3-85,6]	64,7 [53,3-74,4]
Rapport des risques instantanés (RRI) Valeur approximative [IC à 95 %] Valeur de p (test de Mantel bilatéral)	0,87 [0,71-1,08] 0,210	

*Au terme de la période d'inscription à l'étude EGF100151 (3 avril 2006), 399 sujets avaient été répartis de façon aléatoire pour recevoir le traitement de l'étude et 9 autres sujets ont eu une évaluation de départ. Le traitement d'association a été offert à ces 9 sujets et à tous les autres qui recevaient déjà la capécitabine seule. Au total, 207 sujets ont reçu le traitement d'association et 201 sujets ont reçu la capécitabine en monothérapie.

Figure 1 Estimation de la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier : analyse en intention de traiter (1^{er} octobre 2008)



Association TYKERB-létrozole

TYKERB a été étudié en association avec le létrozole dans le traitement des femmes postménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique positif pour les récepteurs hormonaux (récepteurs d'œstrogène [RE] positifs et/ou récepteurs de la progestérone [RP] positifs).

L'étude EGF30008 était un essai contrôlé à double insu avec répartition aléatoire mené auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé, hormonosensible, qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie métastatique. L'objectif était d'évaluer et de comparer la durée de survie sans progression (SSP) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé ErbB2 (HER2) positif avec RE positifs et/ou RP positifs, traitées par l'association lapatinib-létrozole ou par le létrozole et un placebo. Le paramètre principal de l'étude était la durée de SSP évaluée par l'investigateur chez les femmes atteintes d'un cancer ErbB2 (HER2) positif. Un total de 1 286 patientes ont été réparties de façon aléatoire pour recevoir TYKERB à 1 500 mg une fois par jour et le létrozole à 2,5 mg une fois par jour, ou le létrozole et un placebo. La répartition aléatoire était stratifiée selon le foyer de la maladie et selon qu'un traitement antiestrogénique adjuvant avait déjà été administré ou non. Le statut des récepteurs ErbB2 (HER2) était déterminé rétrospectivement par le laboratoire central. Parmi tous les sujets répartis aléatoirement, 219 (17 %) présentaient des tumeurs surexprimant le récepteur ErbB2 (HER2), soit la « population ErbB2 (HER2) positive » (IHC 3+, ou IHC 2+ et FISH positive), qui était la population principale préétablie pour l'analyse de l'efficacité. Il y avait 952 patientes ErbB2 (HER2) négatives (74 %) et un total de 115 patients (9 %) dont le statut ErbB2 (HER2) n'avait pas été confirmé.

Les paramètres démographiques et pathologiques de départ étaient comparables dans les deux groupes de traitement; ils sont présentés au tableau 8 pour la population ErbB2 (HER2) positive.

Tableau 8 Paramètres démographiques et pathologiques de départ pour la population ErbB2 (HER2) positive

Paramètres	TYKERB + létrozole <i>n</i> = 111	Létrozole <i>n</i> = 108
Âge (ans)		
Médiane (plage)	60,0 (44-85)	59,0 (45-87)
Groupe d'âge (%)		
< 65 ans	63	66
≥ 65 ans	37	34
Race (%)		
Blanche	74	84
Asiatique	11	5
Hispanique	13	8
Noire	2	3
Autre	< 1	0
Statut hormonal confirmé au laboratoire central (%)		
RE+ ou RP+	84	85
RE- et RP-	9	6
Inconnu	7	8
Délai médian écoulé depuis le diagnostic initial de cancer du sein (mois)	29,2	27,8
Histologie au diagnostic initial (%)		
Canalaire infiltrant	86	81
Lobulaire invasif	10	10
Autre ^a	4	9
Stade de la maladie au moment de l'admission à l'étude (%)		
IIIB ou IIIC	5	6
IV	95	94
Foyer de la maladie (strate), %		
Viscéral	86	83
Os seulement	14	17

RE = récepteur d'œstrogène

RP = récepteur de la progestérone

a) Comprendait le carcinome tubulaire, le carcinome adénokystique, le carcinosarcome, et autres.

Dans la population ErbB2 (HER2) positive (*n* = 219), la durée de SSP (survie sans progression) déterminée par l'investigateur a été significativement plus longue avec l'association TYKERB-létrozole (*n* = 111) comparativement au létrozole avec placebo (*n* = 108) (voir le tableau 9 et la figure 2). La durée médiane de traitement dans la population ErbB2 (HER2) positive a été de 32,57 semaines chez les sujets recevant l'association TYKERB-létrozole et de 13,86 semaines chez ceux recevant le létrozole et un placebo. La majorité (53 % contre 67 %) des cas de SSP ont été constatés à l'une des trois premières évaluations (à 12, 24 et 36 semaines) dans le groupe recevant le traitement d'association et celui traité par le létrozole, respectivement.

Tableau 9 Résultats d'efficacité – Étude EGF30008 (TYKERB-létrozole)

	Population ErbB2 (HER2) positive		Population ErbB2 (HER2) négative	
	TYKERB à 1 500 mg/jour + létrozole à 2,5 mg/jour	Létrozole à 2,5 mg/jour	TYKERB à 1 500 mg/jour + létrozole à 2,5 mg/jour	Létrozole à 2,5 mg/jour
	n = 111	n = 108	n = 478	n = 474
Durée médiane de SSP ^a , en semaines (IC à 95 %)	35,4 (24,1; 39,4)	13,0 (12,0; 23,7)	59,7 (48,6; 69,7)	58,3 (47,9; 62,0)
RRI Valeur de p	0,71 (0,53; 0,96) 0,019		0,90 (0,77; 1,05) 0,188	
SSP, Analyse de régression de Cox; RRI, Traitement Valeur de p	0,65 (0,47; 0,89) 0,008		0,77 (0,64; 0,94) 0,010	
Taux de réponse (%) (IC à 95 %)	27,9 (19,8; 37,2)	14,8 (8,7; 22,9)	32,6 (28,4; 37,0)	31,6 (27,5; 36,0)
TBC ^b (%) (IC à 95 %)	47,7 (38,2; 57,4)	28,7 (20,4; 38,2)	58,2 (53,6; 62,6)	56,5 (51,9; 61,1)
SG médiane, semaines (IC à 95 %)	144,7 (95,6; NÉ)	140,3 (92,1; 159,4)	174,4 (161,1; NÉ)	179,7 (168,9; NÉ)
RRI, SG Valeur de p	0,74 (0,5; 1,1) 0,113		1,15 (0,9; 1,4) 0,193	

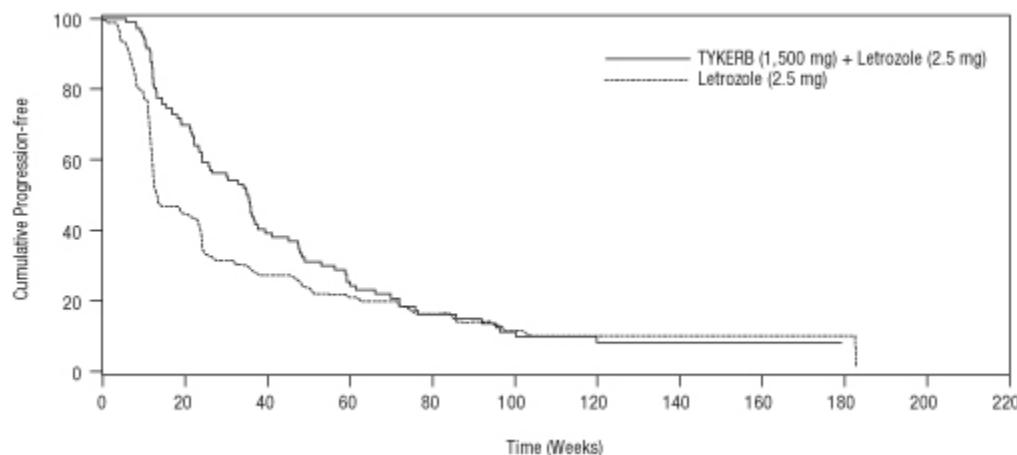
IC = intervalle de confiance; NÉ = non évaluable; RRI = rapport des risques instantanés; SG = survie globale; SSP = survie sans progression.

Surexpression des récepteurs ErbB2 (HER2) = IHC 3+, ou IHC 2+ et FISH positif; ErbB2 (HER2) négatif = IHC 0, 1+ ou 2+ et/ou FISH négatif.

^aCalculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

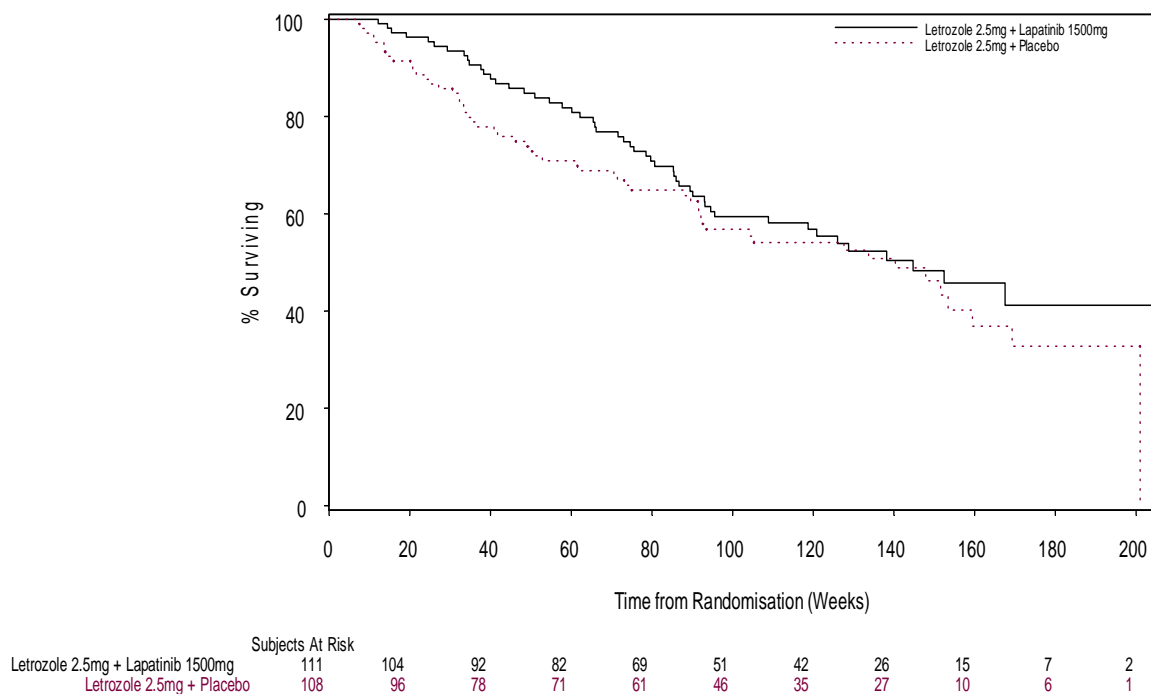
^bTBC = Taux de bienfait clinique chez les patientes avec confirmation de réponse complète, de réponse partielle ou de maladie stable depuis au moins 6 mois (≥ 183 jours)

Figure 2 Estimation de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier pour la population ErbB2 (HER2) positive dans l'étude EGF30008



En vue d'explorer de façon plus approfondie l'influence des facteurs pronostiques initiaux sur la survie sans progression chez les sujets recevant l'association TYKERB-létrozole comparativement aux sujets recevant le létrozole seulement, une analyse de régression de Cox était préétablie; les résultats de cette analyse ont également été favorables au traitement d'association (RRI = 0,65 (IC à 95 % : 0,47-0,89); $p = 0,008$). En plus d'améliorer la survie sans progression dans la population ErbB2 (HER2) positive, le traitement par l'association TYKERB-létrozole a produit un meilleur taux de réponse objectif par rapport au létrozole en monothérapie (27,9 % et 14,8 % respectivement) et un meilleur taux de bienfait clinique (47,7 % et 28,7 % respectivement). Les données sur la survie globale étaient encore fragmentaires et 47 % des événements étaient survenus; on a toutefois observé une tendance favorable à l'association TYKERB-létrozole dans la population ErbB2 (HER2) positive (Tableau 9, figure 3).

Figure 3 Estimation de la survie globale selon la méthode de Kaplan-Meier pour la population ErbB2 (HER2) positive dans l'étude EGF30008



Dans la population ErbB2 (HER2) négative ($n = 952$), aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement quant à la survie sans progression (tableau 9). Les données sur la survie globale étaient encore fragmentaires au moment du rapport et 34 % des événements étaient survenus; on a toutefois observé une tendance vers une diminution potentielle de la survie globale dans le groupe recevant l'association TYKERB-létrozole (tableau 9).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir PARTIE I – MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TOXICOLOGIE

Toxicité d’une dose unique

La dose orale non létale approximative de lapatinib chez la souris et le rat dépasse 2 000 mg/kg (dose maximale testée), ce qui représente environ 8 fois (souris) et 16 fois (rat) la dose recommandée chez l’humain adulte (1 250 mg/jour).

Toxicité de doses répétées

Le profil de toxicité chronique du lapatinib administré par voie orale a été évalué dans une série d’études d’une durée maximum de 26 semaines chez le rat, à raison de 20, 60 et 180 mg/kg/jour (mâles) ou de 120 mg/kg/jour (femelles) et de 39 semaines chez le chien, à raison de 10, 40 et 100 mg/kg. L’ensemble des données indique que la toxicité du lapatinib touche le foie, le tube digestif et la peau. Les doses provoquant des effets toxiques correspondent à peu près à l’exposition clinique prévue chez l’humain.

Toxicité de l’association

TYKERB est indiqué en association avec la capécitabine. Or, la capécitabine et le lapatinib exercent des effets toxiques sur plusieurs organes cibles semblables, notamment la peau, le tube digestif et le foie. Au cours des essais cliniques, la fréquence des effets indésirables a été plus élevée chez les sujets traités par l’association

TYKERB-capécitabine que chez les sujets sous capécitabine en monothérapie, ce qui laisse entrevoir le risque d’une toxicité accrue (voir PARTIE I – EFFETS INDÉSIRABLES). Aucune étude de toxicité n’a été réalisée en vue d’évaluer si l’administration concomitante de lapatinib et de capécitabine donne lieu à une toxicité organique cumulative.

Potentiel mutagène et clastogène

Le lapatinib ne s’est révélé ni clastogène ni mutagène au cours d’une batterie d’épreuves : test d’aberrations chromosomiques chez le hamster chinois, test d’Ames, test d’aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains et test d’aberrations chromosomiques réalisé *in vivo* sur moelle osseuse de rat.

Potentiel cancérogène

Dans une étude de cancérogénicité de deux ans menée chez la souris, où les animaux des deux sexes ont reçu le lapatinib à raison de 75, 150 et 300 mg/kg/jour, on a observé une surmortalité chez les mâles aux doses de 150 et 300 mg/kg/jour et chez les femelles à la dose la plus élevée, en lien avec des effets toxiques cutanés. Comme les mâles recevant 300 mg/kg/jour ont été sacrifiés prématurément, le pouvoir cancérogène n’a pu être évalué chez ce groupe. Il n’y a eu aucun signe d’effet cancérogène chez les mâles aux

doses de 150 mg/kg/jour ou moins et chez les femelles aux doses de 300 mg/kg/jour ou moins (correspondant à 2 fois l'exposition clinique prévue chez l'humain).

Une étude de deux ans sur le pouvoir cancérogène du lapatinib chez le rat a été effectuée, au cours de laquelle les mâles ont reçu 60, 120, 240 et 500 mg/kg/jour et les femelles 20, 60, 180 et 300 mg/kg/jour. Une surmortalité, reliée à des effets toxiques cutanés, a été observée chez les mâles à la dose de 500 mg/kg/jour et chez les femelles à la dose de 300 mg/kg/jour. Des femelles ont présenté des infarctus rénaux à partir de 60 mg/kg/jour (7 fois l'exposition clinique prévue) et une nécrose papillaire à partir de 180 mg/kg/jour (10 fois l'exposition clinique prévue). La fréquence d'hémangiome bénin des ganglions lymphatiques mésentériques était plus élevée chez les mâles aux doses \geq 120 mg/kg/jour et chez les femelles à la dose de 180 mg/kg/jour (correspondant respectivement à 1 et 10 fois l'exposition clinique prévue chez l'humain), mais elle se situait à l'intérieur des valeurs de référence. La pertinence clinique de ces observations est incertaine.

Reproduction

On n'a pas observé d'effets sur la fonction gonadique, l'accouplement ou la fertilité chez les rats des deux sexes à des doses atteignant 120 mg/kg/jour (femelles) et 180 mg/kg/jour (mâles) (correspondant respectivement à 8 et 3 fois l'exposition clinique prévue chez l'humain). On ignore l'effet de TYKERB sur la fertilité chez l'humain.

Développement

Le lapatinib a été étudié chez des rates et des lapines gravides, à qui on a administré des doses orales de 30, 60 et 120 mg/kg/jour. Il n'y a pas eu d'effets tératogènes, mais on a observé des anomalies mineures (artère ombilicale du côté gauche, côte cervicale et ossification précoce) chez les rates exposées à la dose de 120 mg/kg/jour (8 fois l'exposition clinique prévue chez l'humain), toxique pour les mères. Chez le lapin, le lapatinib a été associé à une toxicité maternelle aux doses de 60 et 120 mg/kg/jour (respectivement 0,08 et 0,23 fois l'exposition clinique prévue chez l'humain) et à des avortements, à la dose de 120 mg/kg/jour. La toxicité maternelle s'est traduite par une réduction du poids des fœtus, une diminution du nombre de fœtus vivants et de légères anomalies osseuses. La dose sans effet nocif sur le développement a été évaluée à 60 mg/kg/jour chez les rates et à 30 mg/kg/jour chez les lapines (respectivement 4 et 0,03 fois l'exposition clinique prévue chez l'humain).

L'étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat a révélé une réduction de la survie des ratons entre la naissance et le 21^e jour après la naissance, aux doses de 60 et 120 mg/kg/jour. Au cours de cette étude, la dose la plus élevée sans effet nocif était de 20 mg/kg/jour (3 fois l'exposition clinique prévue chez l'humain).

PHARMACOLOGIE DE L'INNOCUITÉ

L'effet du lapatinib sur les courants de queue des canaux ioniques hERG a été étudié sur des cellules HEK-293 transfectées de façon stable. Le lapatinib a inhibé les courants de façon proportionnelle à la concentration, comparativement à l'excipient ($n = 5-6$ cellules

par concentration testée). Les CI_{25} et CI_{50} étaient autour de 0,181 et 1,11 μM (0,1052 et 0,6450 $\mu\text{g/mL}$), respectivement. Les valeurs CI_{25} et CI_{50} sont respectivement 4,3 et 26,5 fois plus élevées que la C_{max} libre obtenue chez l'humain avec une dose orale de 1 250 mg/jour de TYKERB (0,0243 g/mL, d'après une liaison aux protéines de 99 %).

Aucun effet lié au traitement n'a été relevé sur les paramètres des potentiels d'action au niveau des fibres de Purkinje cardiaques isolées du chien après un traitement par le lapatinib à des concentrations allant jusqu'à 2,56 $\mu\text{g/mL}$.

Chez des chiens beagle mâles conscients munis d'un dispositif de télémessure ($n = 4$), la fonction cardiovasculaire a été évaluée dans une étude croisée où on a administré des doses orales de 0, 50, 150 et 500 mg/kg. Les valeurs moyennes de la tension artérielle systolique, diastolique et générale étaient plus élevées chez les animaux traités que chez les témoins suivant l'administration de 150 et 500 mg/kg après environ 10 à 14 heures ou 6 à 14 heures respectivement. La dose sans effet nocif observé pour l'étude était de 50 mg/kg. Aucun effet sur les intervalles ECG n'a été observé.

RÉFÉRENCES

1. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA Jr, *et al.* Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J.Clin.Oncol.* 2004 Jul 15; 22(14):2918-2926.
2. Bilancia D, Rosati G, Dinota A, Germano D, Romano R, Manzione L. Lapatinib in breast cancer. *Ann Oncol* 2007 Jun; 18 Suppl 6: vi26-vi30.
3. Burris HA, III, Hurwitz HI, Dees EC, Dowlati A, Blackwell KL, O'Neil B *et al.* Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005 Aug 10; 23(23): 5305-13.
4. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S *et al.* A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008 Feb 17.
5. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG *et al.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Jan 11.
6. Chu I, Blackwell K, Chen S & Slingerland J. The dual ErbB1/ErbB2 inhibitor, lapatinib (GW572016), cooperates with tamoxifen to inhibit both cell proliferation- and estrogen dependent gene expression in antiestrogen-resistant breast cancer. *Cancer Res.* 2005;65(1):18-25.
7. Chu QS, Schwartz G, de BJ, Smith DA, Koch KM, Versola MJ *et al.* Phase I and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with capecitabine in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2007 Aug 20; 25(24): 3753-8.
8. Crown JP, Burris HA, III, Boyle F, Jones S, Koehler M, Newstat BO *et al.* Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Jan 20.
9. Gabos Z, Sinha R, Hanson J, Chauhan N, Hugh J, Mackey JR *et al.* Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 Dec 20; 24(36): 5658-63.
10. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006 Dec 28; 355(26): 2733-43.

11. Rapport de GSK YM2007/00007/00. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study Comparing Lapatinib and Letrozole versus Letrozole in Subjects with Estrogen/Progesterone Receptor-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer. (Données internes)
12. Henderson IC, Patek AJ. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 261-8.
13. Higa GM, Abraham J. Lapatinib in the treatment of breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007 Sep; 7(9): 1183-92.
14. Kelly H, Graham M, Humes E, Dorflinger LJ, Boggess KA, O'Neil BH *et al.* Delivery of a healthy baby after first-trimester maternal exposure to lapatinib. *Clin Breast Cancer* 2006 Oct; 7(4): 339-41.
15. Knowlden JM, Hutcheson IR, Jones HE *et al.* Elevated levels of epidermal growth factor receptor/c-erbB2 heterodimers mediate an autocrine growth regulatory pathway in tamoxifen-resistant MCF cells 14. *Endocrinology* 2003; 144(3):1032-1044.
16. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M *et al.* Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006 Feb 1;66(3): 1630-9.
17. Lipton A, Letizel K, Ali SM, Demers L, Harvey HC, Chaudri-Ross HA *et al.* Serum HER-2/neu conversion to positive at the time of disease progression in patients with breast carcinoma on hormone therapy. *Cancer* 2005; 104(2):257-263.
18. Moy B, Goss PE. Lapatinib-associated toxicity and practical management recommendations. *Oncologist* 2007 Jul; 12(7): 756-65.
19. Nelson MH, Dolder CR. Lapatinib: A Novel Dual Tyrosine Kinase Inhibitor with Activity in Solid Tumors. *Ann Pharmacother* 2006 Feb; 40: 261-9.
20. Nicholson RI, Hutcheson IR, Knowlden JM *et al.* Nonendocrine pathways and endocrine resistance: observations with antiestrogens and signal transduction inhibitors in combination. *Clin Cancer Res* 2004; 10(1 Pt 2):346S-354S.
21. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, Wood ER, Alligood KJ, Rhodes N *et al.* The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001 Dec; 1(2): 85-94.

22. Scaltriti M, Rojo F, Ocana A, Anido J, Guzman M, Cortes J *et al.* Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 Apr 18; 99(8): 628-38.
23. Schiff R, Massarweh SA, Shou J *et al.* Advanced concepts in estrogen receptor biology and breast cancer endocrine resistance: implicated role of growth factor signaling and estrogen receptor coregulators. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56 Suppl 1:10-20.
24. Shin I, Miller T, Arteaga CL. ErbB receptor signaling and therapeutic resistance to aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (3 suppl):1008s-1012s.
25. Wood ER, Truesdale AT, McDonald OB, Yuan D, Hassell A, Dickerson SH *et al.* A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res* 2004 Sep 15; 64(18): 6652-9.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

Pr^rTYKERB^{MD}

**Comprimés de lapatinib
(sous forme de ditosylate de lapatinib)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation des comprimés TYKERB^{MD} (ditosylate de lapatinib) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TYKERB. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TYKERB est prescrit en association avec la capécitabine pour traiter les cancers du sein métastatiques ErbB2 (HER2)-positifs. Le traitement d'association est indiqué chez les femmes dont le cancer du sein a progressé après un traitement par une taxane et une anthracycline. En outre, le cancer du sein métastatique doit avoir progressé durant le traitement par le trastuzumab.

TYKERB en association avec la capécitabine a retardé la progression du cancer du sein. Rien ne prouve toutefois qu'il peut prolonger la survie ou réduire les symptômes associés au cancer du sein.

TYKERB est prescrit en association avec le létrozole pour le traitement des patientes postménopausées atteintes d'un cancer du sein métastatique positif pour les récepteurs hormonaux surexprimant le récepteur ErbB2 (HER2) et candidates à l'endocrinothérapie.

Les effets de ce médicament :

TYKERB est un inhibiteur de l'activité de la kinase entravant la croissance de certaines cellules tumorales.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TYKERB si vous êtes allergique au ditosylate de lapatinib ou à l'un de ses ingrédients (voir *Les ingrédients non médicinaux importants sont*).

L'ingrédient médicinal est :

Le ditosylate de lapatinib monohydraté.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, macrogol/PEG 400, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polysorbate 80, povidone et stéarate de magnésium.

La présentation :

TYKERB se présente sous forme de comprimés pelliculés jaunes, ovales et biconvexes, portant l'inscription « GS XJG » gravée sur une face.



Chaque comprimé contient 250 mg de lapatinib sous forme de ditosylate de lapatinib monohydraté.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par TYKERB doit être prescrit et pris en charge par un médecin expérimenté dans l'usage des anticancéreux. Les effets indésirables graves comprennent :

- Hépatotoxicité (effets toxiques sur le foie) pouvant être sévère et décès survenus
- Baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (diminution de l'expulsion du sang du ventricule gauche du cœur)
- Troubles du rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT)
- Diarrhée sévère, pouvant menacer la vie du patient

AVANT de commencer à prendre TYKERB, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez présentement ou avez déjà eu des problèmes cardiaques, par exemple des battements cardiaques irréguliers (arythmies ou dysrythmies) ou des épisodes d'évanouissement
- vous présentez des anomalies électrolytiques, comme un taux sanguin faible de potassium, de magnésium ou de calcium, ou une maladie qui pourrait perturber les taux d'électrolytes, par exemple, trouble alimentaire, vomissements, diarrhée, déshydratation, diabète (avec troubles neurologiques)
- vous avez quelqu'un dans votre famille qui est mort subitement d'un arrêt cardiaque avant l'âge de 50 ans
- vous avez des problèmes pulmonaires
- vous avez des problèmes de foie
- vous avez la diarrhée ou présentez une modification du transit intestinal
- vous êtes enceinte ou projetez de devenir enceinte
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter

TYKERB pourrait être dangereux pour un enfant à naître. C'est pourquoi vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant que vous prenez TYKERB et pendant au moins 5 jours après avoir cessé de le prendre. Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes contraceptives efficaces. Si vous tombez enceinte durant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin. Comme on ne sait pas si TYKERB passe dans le lait maternel, vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ce médicament ni pendant au moins 5 jours après avoir cessé de le prendre; cela pourrait causer du tort à votre enfant.

TYKERB a un effet sur l'activité électrique du cœur qu'on appelle allongement de l'intervalle QT/QTc. Cet effet peut causer des irrégularités du rythme cardiaque, pouvant entraîner des étourdissements, des palpitations (perception de battements forts et rapides ou battements irréguliers), l'évanouissement (syncope) ou la mort. Ces troubles du rythme cardiaque risquent davantage de survenir chez les patients qui présentent des facteurs de risque, par exemple des problèmes cardiaques, ou qui prennent des médicaments qui agissent sur le cœur. En général, les femmes et les personnes de plus de 65 ans courent un plus grand risque. Il est important de suivre les instructions de votre médecin concernant la posologie ou tout test spécial. Si vous manifestez des symptômes d'un trouble possible du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations (perception de battements forts et rapides ou battements irréguliers), des évanouissements ou des convulsions, consultez immédiatement un médecin.

L'innocuité et l'efficacité de TYKERB n'ont pas été établies chez les enfants.

TYKERB peut causer de la somnolence ou vous endormir.

- Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines à moins que vous ne soyez certain que ces effets ne vous touchent pas.

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères ont été observées chez des patients traités par TYKERB. Elles peuvent se manifester par l'un ou plusieurs des symptômes suivants : éruption cutanée, rougeurs, cloques sur les lèvres ou autour des yeux ou de la bouche, desquamation (détachement) de la peau, fièvre. Si vous présentez l'un de ces symptômes, informez-en votre médecin le plus tôt possible. Puisque les réactions cutanées sévères peuvent mettre votre vie en danger, votre médecin pourrait vous dire d'arrêter de prendre TYKERB.

TYKERB peut accroître le risque de photosensibilité. Dans la mesure du possible, évitez de vous exposer à la lumière du soleil. Si l'exposition est inévitable, appliquez un écran solaire à large spectre avec un FPS d'au moins 30.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains groupes de médicaments interagissent avec TYKERB. La liste ci-dessous englobe plusieurs médicaments qui interagissent avec TYKERB, mais pas tous. Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, si vous en avez pris récemment ou si vous commencez à en prendre de nouveaux, y compris les médicaments vendus sans ordonnance, les vitamines et les produits de santé naturels.

- médicaments employés pour traiter les infections (antibiotiques et antifongiques)
- médicaments pour traiter le VIH/sida
- médicaments pour traiter l'inflammation chronique et l'asthme (corticostéroïdes)
- médicaments contre les crises d'épilepsie (anticonvulsivants);
- médicaments pour traiter certaines maladies du cœur et l'hypertension artérielle (bloqueurs des canaux calciques)
- diurétiques
- opioïdes (p. ex., méthadone)
- antidépresseurs
- antipsychotiques
- médicaments qui diminuent l'acidité gastrique (employés pour traiter les ulcères d'estomac ou l'indigestion)
- produits à base d'herbes médicinales (millepertuis)

Vous devez également éviter le jus de pamplemousse et les produits contenant du jus de pamplemousse.

Étant donné que TYKERB est administré avec un autre médicament appelé capécitabine ou létrozole, vous devez demander à votre médecin quels médicaments sont à éviter pendant que vous prenez la capécitabine (Xeloda®) ou le létrozole.

En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre un médicament, quel qu'il soit.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours TYKERB en suivant à la lettre les directives de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin.

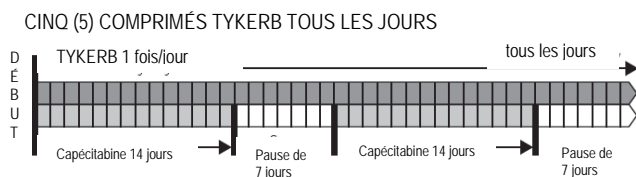
Dose habituelle :

Association TYKERB-capécitabine

Cinq (5) comprimés de TYKERB (dose totale de 1 250 mg) en une prise par jour, tous les jours, avec la capécitabine.

Si votre médecin vous prescrit TYKERB en association avec la capécitabine, il vous indiquera quand prendre la capécitabine et à quelle dose. LA COULEUR ET LA TAILLE DES COMPRIMÉS TYKERB ET DES COMPRIMÉS DE

CAPÉCITABINE SE RESSEMBLENT. PAR CONSÉQUENT, IL EST TRÈS IMPORTANT QUE VOUS EXAMINIEZ ATTENTIVEMENT LES COMPRIMÉS ET QUE VOUS LES IDENTIFIEZ CORRECTEMENT AVANT DE LES PRENDRE AFIN D'ÉVITER TOUTE CONFUSION. Consultez également la section « **La présentation** » ci-dessus.



Association TYKERB-létozole

Six (6) comprimés de TYKERB (dose totale de 1 500 mg) en une prise par jour, tous les jours, avec le létozole.

Si votre médecin prescrit TYKERB en association avec le létozole, il vous indiquera quand prendre le létozole et à quelle dose.

Mode d'emploi

Avez les comprimés entiers avec de l'eau. Prenez TYKERB au moins une heure avant ou au moins une heure après un repas à faible teneur en matières grasses. Les comprimés TYKERB doivent être pris à peu près à la même heure chaque jour. Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez TYKERB.

Si vous avez des problèmes ou des questions concernant l'utilisation de TYKERB, consultez votre professionnel de la santé.

Surdose :

Suivez à la lettre les directives posologiques. Ne dépassez jamais la dose prescrite.

Si vous avez pris accidentellement trop de comprimés TYKERB, vous devez contacter votre médecin ou un centre antipoison ou vous rendre au service d'urgence de l'hôpital le plus près.

Oubli d'une dose :

Ne prenez pas une dose double pour compenser une dose oubliée; recommencez à prendre votre médicament à l'heure prévue le lendemain. Si vous avez d'autres questions au sujet du traitement par TYKERB, communiquez avec votre professionnel de la santé.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TYKERB peut causer des effets secondaires. La plupart des effets secondaires sont de faible ou moyenne intensité. Si l'un des effets secondaires énumérés ci-dessous **s'aggrave ou vous incommode**, ou si vous remarquez un effet secondaire qui ne figure pas sur la liste, **dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien**.

Les effets secondaires de TYKERB en association avec la capécitabine (XELODA[®]) ou le létozole (FEMARA^{MD}) comprennent les suivants :

Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus de 10 personnes sur 100) :

- Diarrhée (qui, si elle est sévère, peut menacer la vie du patient); communiquez immédiatement avec votre médecin dès le premier signe de diarrhée (selle molle) afin d'amorcer le traitement sur-le-champ. En outre, informez tout de suite votre médecin si la diarrhée s'aggrave.
- Perte d'appétit
- Indigestion ou douleur à l'estomac / mal de ventre
- Nausées ou vomissements
- Constipation
- Fatigue
- Perte ou amincissement inhabituels des cheveux
- Saignement de nez
- Difficulté à respirer
- Plaies ou ulcères dans la bouche
- Difficulté à dormir (insomnie)
- Mal de dos ou douleur aux extrémités
- Éruption ou sécheresse de la peau
- Réaction cutanée ou douleur aux paumes des mains ou aux plantes des pieds (y compris fourmillements, engourdissement, douleur, enflure ou rougeur)

Des produits pour les soins de la peau pourraient vous être utiles. Consultez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher 1 à 10 personnes sur 100) :

- Effet sur l'activité du cœur – pouvant causer des battements irréguliers et un essoufflement
- Maux de tête
- Fièvre
- Enflure des extrémités
- Douleurs aux articulations ou aux os
- Saignement de nez
- Anomalies des ongles – par exemple infection douloureuse à la pression et gonflement des cuticules

Si vous manifestez des symptômes d'un trouble possible du rythme cardiaque, tels que des étourdissements, des palpitations, des évanouissements ou des convulsions, **consultez un médecin sans tarder.**

Effets secondaires peu fréquents (*pouvant toucher 1 personne sur 100*) :

- Problèmes de foie – pouvant occasionner des démangeaisons, le jaunissement des yeux ou de la peau (jaunisse), une urine foncée ou une sensation de douleur ou de gêne à la partie supérieure droite de l'abdomen
- Œdème ou inflammation pulmonaire – pouvant provoquer une toux ou un essoufflement

Avertissez immédiatement votre médecin si vous éprouvez l'un de ces symptômes. Ces symptômes peuvent persister après que vous avez cessé de prendre TYKERB.

Effets secondaires rares (*pouvant toucher 1 personne sur 1 000*) :

- Réactions allergiques sévères – les symptômes peuvent inclure éruptions cutanées (avec démangeaisons et boursoufflures), respiration sifflante ou difficulté à respirer inhabituelle, gonflement des paupières, des lèvres ou de la langue, douleurs musculaires ou articulaires, évanouissement ou perte de conscience.

Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, prévenez votre médecin sur-le-champ et ne prenez pas d'autres comprimés.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Diarrhée	✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Problèmes cardiaques pouvant occasionner : battements irréguliers essoufflement		✓
Peu fréquent	Problèmes de foie Inflammation pulmonaire (pneumopathie interstitielle)	✓ ✓	
Rare	Réactions allergiques sévères		✓
Fréquence inconnue	Réactions cutanées sévères (pouvant se manifester par l'un ou plusieurs des symptômes suivants : cloques sur les lèvres ou autour des yeux ou de la bouche, desquamation [détachement] de la peau, fièvre)		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si TYKERB cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez à une température se situant entre 15 et 30 °C.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES
SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable que vous soupçonnez en lien avec l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de trois façons :

- en allant sur le site www.santecanada.gc.ca/medeffet
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration et en le faisant parvenir à Canada Vigilance
 - par télécopieur (1-866-678-6789) ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et la marche à suivre pour déclarer un effet indésirable sont accessibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.novartis.ca> ou en communiquant avec le

promoteur,
Novartis Pharma Canada inc.
385 boul. Bouchard
Dorval, Québec
H9S 1A9
1-800-363-8883

Novartis Pharma Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 20 décembre 2018

TYKERB est une marque déposée.
FEMARA est une marque déposée.

*Toutes les marques de commerce et marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.