RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TYKERB® 250 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION

Lapatinib ditosylate……..……405,00 mg
Equivalent à lapatinib (base libre)…… ……...…250,00 mg

Liste des excipients

- Cellulose microcristalline
- Povidone K30
- Glycolate d'amidon sodique (type A)
- Stéarate de magnésium

Pelliculage
Opadry Jaune

Composition d'Opadry jaune

- Hypromellose
- Dioxyde de titane
- Macrogol 400
- Polysorbate 80
- Oxyde de fer jaune
- Oxyde de fer rouge

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimés pelliculés de forme ovale, biconvexe, de couleur jaune et gravés "GS XJG" sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Tykerb est indiqué chez l'adulte, dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) :

- en association à la capécitabine, chez les patients ayant une maladie avancée ou métastatique en progression après un traitement antérieur ayant comporté une anthracycline, un taxane et un traitement ayant inclus du trastuzumab en situation métastatique.
- en association au trastuzumab chez les patients ayant une maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.
- en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant une

maladie métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs et pour lesquelles la chimiothérapie n'est actuellement pas envisagée. Les patientes de l'étude d'enregistrement n'avaient pas été précédemment traitées par trastuzumab ou par un inhibiteur de l'aromatase (voir rubriques 4.4 et 5.1). Aucune donnée relative à l'efficacité de cette association par rapport au trastuzumab en association avec un inhibiteur de l'aromatase n'est disponible dans cette population de patientes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tykerb doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration de médicaments anticancéreux.
La surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) est définie par un score IHC3+, ou IHC2+ par immunohistochimie avec amplification génique, ou par amplification génique seule. Le statut HER2 devra être déterminé en utilisant une méthode précise et dûment validée.

Posologie

Posologie de Tykerb en association avec la capécitabine.
La posologie recommandée de Tykerb est de 1 250 mg (soit cinq comprimés) en une prise par jour, en continu.
La dose recommandée de capécitabine est de 2 000 mg/m²/jour, en deux prises à 12 heures d'intervalle, du jour J1 à J14 d'un cycle de 21 jours. La capécitabine doit être prise au cours d'un repas, ou dans les 30 minutes suivant la prise alimentaire. Se référer au Résumé des Caractéristiques de Produit de la capécitabine.

Posologie de Tykerb en association avec le trastuzumab
La posologie recommandée de Tykerb est de 1000 mg (soit quatre comprimés) en une prise par jour, en continu.
La dose recommandée de trastuzumab est de 4 mg/kg en dose de charge, administrée par voie intraveineuse, suivi de 2 mg/kg par voie intraveineuse, une fois par semaine. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du trastuzumab.

Posologie de Tykerb en association avec un inhibiteur de l'aromatase
La posologie recommandée de Tykerb est de 1 500 mg (soit six comprimés) en une prise par jour, en traitement continu.
Pour la dose de l'inhibiteur d'aromatase co-administré, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit correspondant.

Report de prise et réduction de la posologie

Evènements cardiaques
Le traitement par Tykerb doit être arrêté en cas de diminution symptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ce qui constitue un événement de grade 3 ou plus selon la classification du NCI – CTCAE (« National Cancer Institute - Common Terminology Criteria Adverse Event »), ou si la valeur de la FEVG décroît à une valeur inférieure à la limite normale. Tykerb pourra être ré-administré à une posologie réduite (750 mg/jour quand il est administré avec le trastuzumab, 1000 mg/jour quand il est administré avec la capécitabine ou 1250 mg/jour quand il est administré avec un inhibiteur de l'aromatase) après une interruption d'au moins

2 semaines et à condition que la FEVG soit revenue à une valeur normale et que le patient soit asymptomatique.

Atteinte pulmonaire/Pneumopathie interstitielles

Le traitement par Tykerb devra être arrêté chez les patients présentant des symptômes pulmonaires de grade 3 ou plus selon la classification du NCI-CTCAE.

Diarrhée

Une interruption du traitement par Tykerb doit être envisagée en cas de survenue d'une diarrhée de grade 3 selon la classification du NCI-CTCAE, ou bien d'une diarrhée de grade 1 ou 2 associée à des complications (crampes abdominales modérées à sévères, nausée ou vomissements de grade 2 ou plus selon la classification du NCI-CTCAE, diminution de l'indice de performance, fièvre, sepsis, neutropénie, saignement avéré ou déshydratation). Lorsque la diarrhée sera revenue à un grade 1 ou moins, le traitement par Tykerb pourra être repris à une posologie plus faible (dose de 1000 mg/jour réduite à 750 mg/jour, dose de 1250 mg/jour réduite à 1000 mg/jour ou dose de 1500 mg/jour réduite à 1250 mg/jour). Le traitement par Tykerb doit être définitivement arrêté chez les patients ayant une diarrhée de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE.

Autres toxicités

Une interruption ou un arrêt du traitement par Tykerb doit être envisagé chez les patients présentant une toxicité de grade 2 ou plus selon la classification du NCI-CTCAE. Après diminution de la toxicité, soit un retour au grade 1 ou à la normale, la reprise du traitement pourra être envisagée à une posologie de 1000 mg/jour, en association avec le trastuzumab, 1250 mg/jour, en association avec la capécitabine ou 1500 mg/jour, en association avec un inhibiteur de l'aromatase. En cas de réapparition de la toxicité, le traitement par Tykerb pourra être repris à une posologie réduite (750 mg/jour en association avec le trastuzumab, 1000 mg/jour en association avec la capécitabine ou 1250 mg/jour en association avec un inhibiteur de l'aromatase).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Tykerb doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, en raison de l'absence de données dans cette population (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

En cas d'altérations sévères de la fonction hépatique, le traitement par Tykerb devra être arrêté et ne pas être réintroduit (voir rubrique 4.4).

L'administration de Tykerb chez des patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère devra être envisagée avec prudence en raison d'une augmentation de l'exposition systémique au médicament. Les données chez des patients insuffisants hépatiques sont actuellement insuffisantes pour émettre des recommandations en termes d'adaptation posologique (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés

Les données actuellement disponibles quant à l'utilisation de Tykerb en association avec la capécitabine et de Tykerb en association avec le trastuzumab chez les sujets âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Dans l'étude de phase III de Tykerb en association avec le létrozole, sur la totalité des patientes ayant un cancer du sein métastatique avec des récepteurs hormonaux positifs (population en intention de traiter N=642), 44 % étaient âgées de plus de 65 ans. Globalement, aucune différence en termes d'efficacité et de tolérance n'a été observée entre ces patientes et les patientes de moins de 65 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Tykerb chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Tykerb s'administre par voie orale.

La dose quotidienne de Tykerb ne doit pas être divisée. Tykerb doit être pris au moins une heure avant, ou au moins une heure après, un repas. Afin de minimiser la variabilité intra patient, l'administration de Tykerb devra être standardisée par rapport à la prise de nourriture, par exemple, systématiquement une heure avant le repas (voir rubriques 4.5 et 5.2 pour les informations relatives à l'absorption).

En cas d'oubli d'une prise, la dose oubliée ne devra pas être remplacée et la suivante sera prise comme prévu à la posologie journalière recommandée (voir rubrique 4.9).

Le Résumé des Caractéristiques du Produit du médicament co-administré avec Tykerb doit être consulté pour les détails concernant sa posologie incluant les réductions de doses, les contre-indications et les informations de sécurité d'emploi.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des données ont montré que Tykerb associé à une chimiothérapie était moins efficace que trastuzumab associé à une chimiothérapie.

Toxicité cardiaque

Des cas de diminution de la FEVG ont été rapportés avec le lapatinib (voir rubrique 4.8). Le lapatinib n'a pas été évalué chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque symptomatique. L'administration de Tykerb devra faire l'objet d'une attention particulière chez les patients dont la fonction ventriculaire gauche est susceptible d'être diminuée (incluant la co-administration de médicaments potentiellement cardiotoxiques). Chez tous les patients, une évaluation de la fonction cardiaque, incluant la détermination de la FEVG devra être réalisée préalablement à toute initiation de traitement par Tykerb afin de s'assurer que la valeur de base de la FEVG se situe dans les limites normales. La FEVG devra être contrôlée tout au long du traitement par

Tykerb afin de s'assurer de l'absence de diminution de la FEVG en dessous des valeurs limites acceptables (voir rubrique 4.2). Dans certains cas, la diminution de la FEVG peut être sévère et conduire à une insuffisance cardiaque. Des cas de décès ont été rapportés, la causalité de ces décès étant cependant incertaine. Dans les études réalisées au cours du programme de développement clinique du lapatinib, des évènements cardiaques, incluant des diminutions de la FEVG, ont été rapportés chez environ 1 % des patients. Des diminutions symptomatiques de la FEVG ont été observées chez environ 0,3 % des patients recevant lapatinib. Cependant, dans l'étude pivot, lorsque le lapatinib a été administré en association avec le trastuzumab en situation métastatique, l'incidence des évènements cardiaques, incluant des diminutions de la FEVG, a été plus élevée (7 %) par rapport à celle observée avec le lapatinib seul (2 %). Les évènements cardiaques observés dans cette étude étaient comparables en nature et en sévérité à ceux préalablement observés avec le lapatinib.

Une augmentation de l'intervalle QTc, concentration dépendante, a été démontrée dans une étude dédiée, en crossover, contrôlée *versus* placebo, chez des patients ayant des tumeurs solides avancées.

Tykerb doit être administré avec prudence chez des patients ayant des facteurs favorisant l'allongement de l'intervalle QTc (incluant une hypokaliémie, une hypomagnésémie et un syndrome du QT long congénital) en cas de co-administration avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou dans des conditions qui augmentent l'exposition au lapatinib, telles que l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doit être corrigée avant le traitement. Des électrocardiogrammes avec mesure du QT doivent être effectués avant le début du traitement et une à deux semaines après le début du traitement par Tykerb. Des mesures par ECG doivent également être envisagées lorsque cela est cliniquement indiqué, par exemple après l'initiation d'un traitement concomitant pouvant affecter l'intervalle QT ou interagir avec le lapatinib.

Atteinte pulmonaire et pneumopathie interstitielles

L'utilisation de lapatinib a été associée à des cas de toxicité pulmonaire, notamment des atteintes pulmonaires et des pneumopathies interstitielles (voir rubrique 4.8). Les patients devront être étroitement surveillés afin de détecter les symptômes d'une éventuelle toxicité pulmonaire (dyspnée, toux, fièvre) et le traitement doit être arrêté chez les patients présentant des symptômes de grade 3 ou plus, selon le NCI - CTCAE. La toxicité pulmonaire peut être sévère et conduire à une insuffisance respiratoire. Des cas de décès ont été rapportés, la causalité de ces décès étant cependant incertaine.

Hépatoxicité

Des cas d'hépatotoxicité, d'évolution rarement fatale, sont survenus lors de l'utilisation de Tykerb. L'hépatotoxicité peut survenir quelques jours à plusieurs mois après l'initiation du traitement. A l'initiation du traitement, les patients doivent être prévenus du risque d'hépatotoxicité. La fonction hépatique (transaminases, bilirubine, phosphatases alcalines) doit être évaluée avant l'initiation du traitement puis mensuellement ou selon la situation clinique.

Tykerb doit être arrêté et ne pas être réintroduit en cas d'altérations sévères de la fonction hépatique. Les patients porteurs des allèles HLA DQA1*02:01 et DRB1*07:01 ont un risque accru d'hépatotoxicité associée au traitement par Tykerb. Une importante étude clinique randomisée de Tykerb en monothérapie (n = 1 194) a montré, après 1 an de traitement, une fréquence cumulée de 2,8 % de lésions hépatiques sévères (ALAT > 5 fois la limite supérieure de la normale, grade 3 NCI–CTCAE). La fréquence cumulée était de 10,3 % chez les patients porteurs des allèles HLA DQA1*02:01 et DRB1*07:01 et de 0,5 % chez les non-porteurs. Le portage des allèles HLA à risque est fréquent au sein des populations caucasiennes, asiatiques, africaines et hispaniques (15 à 25 %), mais plus faible dans les populations japonaises (1 %).
Le traitement par Tykerb devra faire l'objet d'une attention particulière chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère et chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Diarrhée

Des cas de diarrhée, y compris des diarrhées sévères, ont été rapportés sous traitement par Tykerb (voir rubrique 4.8). Accompagnée d'une déshydratation, d'une insuffisance rénale, d'une neutropénie et/ou de déséquilibres électrolytiques, la diarrhée peut potentiellement menacer le pronostic vital, et des cas d'issue fatale ont été rapportés. La diarrhée survient généralement en début de traitement par Tykerb, avec presque la moitié de ces patients présentant le premier épisode diarrhéique dans les 6 premiers jours. La diarrhée dure en général 4 à 5 jours. La diarrhée induite par Tykerb est habituellement de grade peu élevé, avec des diarrhées sévères de grades 3 et 4 selon la classification NCI-CTCAE survenant respectivement chez < 10 % et < 1 % des patients. A l'initiation du traitement, le transit intestinal des patients et autres symptômes (tels que fièvre, crampes, nausée, vomissements, sensation vertigineuse et soif) doivent être évalués pour détecter tout changement pendant le traitement et identifier les patients à risque plus élevé de diarrhées. Il est indispensable de demander aux patients de signaler rapidement toute modification de leur transit intestinal. En cas de diarrhée potentiellement sévère, la mesure du taux de neutrophiles et de la température corporelle doit être envisagée. Une prise en charge proactive de la diarrhée à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques est importante. En cas de diarrhée sévère, une réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse, le recours à des antibiotiques tels que les fluoroquinolones (en particulier si la diarrhée persiste au-delà de 24 heures, en cas de fièvre ou de neutropénie de grade 3 ou 4) et l'interruption ou l'arrêt du traitement par Tykerb peuvent s'avérer nécessaires (voir rubrique 4.2 – report de prise et réduction de la posologie – diarrhée).

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves ont été rapportées sous traitement par Tykerb. Le traitement par Tykerb doit être arrêté en cas de suspicion d'érythème polymorphe ou de réactions menaçant le pronostic vital, telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique (par exemple, une éruption cutanée extensive souvent accompagnée de cloques ou de lésions au niveau des muqueuses).

Traitement concomitant par des inhibiteurs ou inducteurs du cytochrome CYP3A4

L'administration concomitante d'inducteurs du cytochrome CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de diminution de l'exposition au lapatinib (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 doit être évitée en raison du risque d'augmentation de l'exposition au lapatinib (voir rubrique 4.5).

La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Tykerb (voir rubrique 4.5).

La co-administration de Tykerb avec des médicaments administrés par voie orale, substrats des cytochromes CYP3A4 et/ou CYP2C8 et ayant un index thérapeutique étroit doit être évitée (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée, en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib (voir rubrique 4.5).

Tykerb contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur le lapatinib

Le lapatinib est essentiellement métabolisé via le cytochrome CYP3A (voir rubrique 5.2).

Chez les volontaires sains recevant du kétoconazole, puissant inhibiteur du cytochrome CYP3A4, à la dose de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours, l'exposition systémique au lapatinib (100 mg par jour) a été augmentée d'environ 3,6 fois et la demi-vie de 1,7 fois. La co-administration de Tykerb avec les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 (par exemple : ritonavir, saquinavir, télithromycine, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone) doit être évitée. La co-administration de Tykerb avec des inhibiteurs modérés du cytochrome CYP3A4 devra faire l'objet d'une attention particulière et les effets indésirables devront être étroitement surveillés.

Chez les volontaires sains recevant de la carbamazépine, un inducteur du cytochrome CYP3A4, à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours et 200 mg deux fois par jour pendant 17 jours, l'exposition systémique au lapatinib a été diminuée d'environ 72 %. La co-administration de Tykerb avec les inducteurs connus du cytochrome CYP3A4 (par exemple : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, phénytoïne ou millepertuis (*Hypericum perforatum*) doit être évitée.

Le lapatinib est un substrat des protéines de transport Pgp et BCRP. Les inhibiteurs (kétoconazole, itraconazole, quinidine, verapamil, ciclosporine et érythromycine) et les inducteurs (rifampicine et millepertuis) de ces protéines peuvent altérer l'exposition et/ou la distribution du lapatinib (voir rubrique 5.2).
La solubilité du lapatinib est pH-dépendante. L'administration concomitante d'un traitement contenant des substances augmentant le pH gastrique doit être évitée en raison du risque de diminution de la solubilité et de l'absorption du lapatinib. Un traitement préalable par un inhibiteur de la pompe à proton (esoméprazole) a diminué l'exposition au lapatinib de 27 % en moyenne (extrêmes : 6 % à 49 %).

Cet effet diminue lorsque l'âge des patients augmente entre 40 et 60 ans environ.

Effets du lapatinib sur les autres médicaments

In vitro, le lapatinib inhibe le cytochrome CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes. La co-administration de Tykerb et du midazolam par voie orale a entraîné une augmentation de l'ASC du midazolam d'environ 45 %. Aucune augmentation cliniquement significative n'a été observée après administration du midazolam par voie intraveineuse. La co-administration de lapatinib et de médicaments, administrés par voie orale, ayant un index thérapeutique étroit et substrats du CYP3A4 (par exemple : cisapride, pimozide et quinidine) doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

In vitro, le lapatinib inhibe le cytochrome CYP2C8 à des concentrations cliniquement pertinentes. La co-administration de Tykerb et de médicaments ayant un index thérapeutique étroit et substrats du CYP2C8 (par exemple : répaglinide) doit être évitée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La co-administration de lapatinib et de paclitaxel par voie intraveineuse a augmenté l'imprégnation en paclitaxel de 23 % en raison de l'inhibition du cytochrome CYP2C8 et/ou de la Pgp par le lapatinib. Une augmentation de l'incidence et de la sévérité des diarrhées et neutropénies a été observée avec cette association dans les études cliniques. La prudence est recommandée lors de la co-administration de lapatinib et de paclitaxel.

La co-administration de lapatinib et de docétaxel administré par voie intraveineuse n'a pas entraîné de modification significative de l'ASC ou de la C_{max} pour aucune de ces deux substances actives. Toutefois, une augmentation des neutropénies induites par le docétaxel a été observée.

La co-administration de Tykerb et d'irinotécan (administré dans le cadre du protocole de chimiothérapie FOLFIRI) a entraîné une augmentation de l'ASC du SN-38, le métabolite actif d'irinotécan, d'environ 40 %. Le mécanisme précis de cette interaction n'est pas connu, mais est supposé résulter de l'inhibition par le lapatinib d'une ou plusieurs protéines de transport. En cas de co-administration de Tykerb et d'irinotécan, les effets indésirables doivent être étroitement surveillés et une diminution de la posologie d'irinotécan doit être envisagée.

In vitro, le lapatinib inhibe la protéine de transport Pgp à des concentrations cliniquement pertinentes. La co-administration de lapatinib et de digoxine administrée par voie orale a entraîné une augmentation de l'ASC de la digoxine d'environ 80 %. Il faudra faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de lapatinib et de médicaments substrats de la Pgp à index thérapeutique étroit et une diminution de la dose du substrat de la Pgp devra être envisagée.
In vitro, le lapatinib inhibe les protéines de transport BCRP et OATP1B1. La pertinence clinique de cet effet n'a pas été évaluée. Il ne peut être exclu que le lapatinib affecte la pharmacocinétique des substrats de la BCRP (par exemple : topotécan) et l'OATP1B1 (par exemple : rosuvastatine) (voir rubrique 5.2).
L'administration concomitante de Tykerb avec la capécitabine, le létrozole ou le trastuzumab ne modifie pas significativement la pharmacocinétique de ces médicaments (ou des métabolites de la capécitabine) ou du lapatinib.

Interactions avec la prise de nourriture et de boisson

La biodisponibilité du lapatinib est augmentée jusqu'à environ 4 fois par la nourriture, en fonction par exemple, de la teneur en graisses du repas. De plus, selon le type de nourriture, la biodisponibilité du lapatinib pris 1 heure après l'absorption de nourriture est environ 2-3 fois plus élevée que lorsque le lapatinib est pris 1 heure avant le premier repas de la journée (voir rubriques 4.2 et 5.2).
Le jus de pamplemousse peut inhiber le cytochrome CYP3A4 dans l'intestin et augmenter la biodisponibilité du lapatinib ; sa consommation doit être évitée pendant le traitement par Tykerb.

4.6. Fertilité, grossesse, allaitement

Femmes en âge de procréer

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à une méthode efficace de contraception et d'éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par Tykerb et pendant au moins 5 jours après la dernière dose.

Grossesse

Il n'y a pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de Tykerb chez la femme enceinte. Chez l'animal, les études ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme est inconnu.
Tykerb ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

L'innocuité de Tykerb pendant l'allaitement n'a pas été établie. Aucune donnée sur le passage du lapatinib dans le lait maternel n'est disponible. Un retard de croissance a été observé chez les jeunes rats exposés au lapatinib via le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu chez les femmes recevant un traitement contenant Tykerb et pendant au moins 5 jours après la dernière dose.

Fertilité

Aucune donnée pertinente n'est disponible concernant l'utilisation de Tykerb chez les femmes en âge de procréer.

4.7. Effets sur l'attitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Tykerb n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De par sa pharmacologie, il est peu probable que le lapatinib ait un effet délétère sur ces activités. L'état clinique du patient et le profil de sécurité du lapatinib doivent être pris en considération lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à effectuer des tâches exigeant des compétences motrices ou cognitives, ou des facultés de discernement.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi du lapatinib a été évaluée en monothérapie ou en association à d'autres chimiothérapies dans divers cancers chez plus de 20 000 patients, incluant 198 patients ayant reçu du lapatinib en association avec la capécitabine, 149 patients ayant reçu du lapatinib en association avec le trastuzumab et 654 patients ayant reçu du lapatinib en association avec le létrozole (voir rubrique 5.1).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (> 25 %) au cours du traitement avec le lapatinib étaient des évènements gastro- intestinaux (tels que les diarrhées, nausées et vomissements) et des rashs. L'érythro-dysesthésie palmo-plantaire (EPP) était également fréquente (> 25 %) quand le lapatinib était administré avec la capécitabine. L'incidence de l'érythro-dysesthésie palmo-plantaire était similaire entre les bras lapatinib + capécitabine et capécitabine seule. La diarrhée a été l'effet indésirable ayant conduit le plus fréquemment à un arrêt du traitement quand le lapatinib était administré en association avec la capécitabine ou avec le létrozole.
Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été rapporté en associant le lapatinib avec le trastuzumab. Une augmentation de l'incidence de la toxicité cardiaque a été observée, mais ces évènements sont comparables en nature et en sévérité à ceux observés durant le programme d'études cliniques du lapatinib (voir rubrique 4.4 – toxicité cardiaque). Ces données sont basées sur l'exposition de 149 patients à cette association de traitements dans l'étude pivot.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés comme étant associés au lapatinib seul ou en association avec la capécitabine, le trastuzumab ou le létrozole.

La convention suivante a été utilisée pour la classification de la fréquence des effets indésirables : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de

gravité.

Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie) (voir rubrique 4.3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie*
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées†
Fréquent	Céphalées*
Affections cardiaques	
Fréquent	Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (voir rubrique 4.2 – report de prise et réduction de la posologie – évènements cardiaques et rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée	Arythmies ventriculaires/Torsades de pointes, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme**
Affections vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur†
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Epistaxis†, toux†, dyspnée†
Peu fréquent	Atteinte pulmonaire / pneumopathie interstitielles
Fréquence indéterminée	Hypertension artérielle pulmonaire**
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Diarrhées pouvant conduire à une déshydratation (voir rubrique 4.2 – report de prise et réduction de la posologie – diarrhée et rubrique 4.4), nausée, vomissements, dyspepsie*, stomatite*, constipation*, douleurs abdominales*
Fréquent	Constipation†
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie, hépatotoxicité (voir rubrique 4.4).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Rash (incluant dermatite acnéiforme) (voir rubrique 4.2 - report de prise et réduction de la posologie – autres toxicités), sécheresse cutanée.*†, érythro-dysesthésie palmo-plantaire*, alopécie†, prurit†
Fréquent	Affections de l'ongle (incluant paronychie), fissures cutanées.
Fréquence indéterminée	Réactions cutanées graves, dont syndrome de Stevens Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)**
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Douleurs au niveau des extrémités*†, douleurs dorsales*†, arthralgies†

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, inflammation des muqueuses*, asthénie†

**Ces effets indésirables ont été observés quand le lapatinib était administré en association avec la capécitabine.*
†Ces effets indésirables ont été observés quand le lapatinib était administré en association avec le létrozole.
***Effets indésirables provenant de notifications spontanées et de la revue de la littérature.*

Description d'une sélection d'effets indésirables

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et allongement de l'intervalle QT

Des cas de diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ont été rapportés chez environ 1 % des patients traités par lapatinib et étaient asymptomatiques dans plus de 70 % des cas. Les diminutions de la FEVG ont été totalement corrigées ou ont été améliorées dans plus de 70 % des cas, dans environ 60 % de ces cas, après l'arrêt du traitement par lapatinib et dans environ 40 % de ces cas alors que le lapatinib a été poursuivi. Des diminutions de la FEVG symptomatiques ont été observées chez environ 0,3 % des patients traités par lapatinib en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux. Les effets indésirables observés ont inclus une dyspnée, une insuffisance cardiaque et des palpitations. Au total, 58 % des patients symptomatiques ont présenté une disparition totale des symptômes. Les diminutions de la FEVG ont été rapportées chez 2,5 % des patients ayant reçu le lapatinib en association avec la capécitabine, par rapport à 1,0 % avec la capécitabine seule. Une diminution de la FEVG a été rapportée dans 3,1 % des patients ayant reçu du lapatinib en association avec le létrozole comparé à 1,3 % des patients ayant reçu du létrozole plus placebo. Des diminutions de la FEVG ont été rapportées chez 6,7 % des patients ayant reçu du lapatinib en association avec du trastuzumab, comparé à 2,1 % chez les patients ayant reçu du lapatinib seul.
Un allongement concentration-dépendant du QTcF (ΔΔQTcF moyen maximum de 8,75 ms ; IC à 90% : 4,08 ; 13,42) a été observée dans une étude dédiée à l'évaluation de l'intervalle QT, chez des patients ayant des tumeurs solides avancées (voir rubrique 4.4).

Diarrhée

Une diarrhée a été observée chez environ 65 % des patients traités par lapatinib associé à la capécitabine, chez 64 % des patients traités par lapatinib associé au létrozole et chez 62 % des patients traités par lapatinib associé au trastuzumab. La plupart des cas de diarrhée étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité un arrêt du traitement par lapatinib. Les diarrhées ont en général bien répondu au traitement lors d'une prise en charge précoce (voir rubrique 4.4). Toutefois, quelques cas d'insuffisance rénale aigue, secondaires à une déshydratation sévère induite par une diarrhée, ont été rapportés.

Rash

Un rash a été observé chez environ 28 % des patients traités par lapatinib associé à la capécitabine, chez 45 % des patients ayant reçu du lapatinib en association avec le létrozole et chez 23 % des patients ayant reçu du lapatinib en association avec le trastuzumab. En général, les rashs ont été de faible grade et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par lapatinib. Il est recommandé aux médecins prescripteurs d'effectuer un examen cutané avant le traitement et régulièrement pendant le traitement. Il est fortement suggéré aux patients présentant des

réactions cutanées d'éviter toute exposition au soleil et d'appliquer un écran solaire d'indice élevé ≥ 30. Si une réaction cutanée apparaît, un examen corporel complet doit être effectué à chaque visite jusqu'à 1 mois après la résolution. Les patients avec des réactions cutanées étendues ou persistantes doivent être orientés vers un dermatologue.

Hépatotoxicité

Le risque d'hépatotoxicité induite par le lapatinib a été associé au portage des allèles DQA1*02:01 et DRB1*07:01. (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) -Site internet : https://ammps.gov.ma/

4.9. Surdosage

Aucun antidote spécifique de l'inhibition de la phosphorylation des récepteurs à activité tyrosine kinase EGFR (ErbB1) et/ou HER2(ErbB2) n'existe. La dose maximale de lapatinib administrée par voie orale dans les études cliniques est de 1 800 mg en une prise par jour.
Des cas, asymptomatiques et symptomatiques, de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par Tykerb. Chez les patients ayant reçu jusqu'à 5 000 mg de lapatinib, les symptômes observés incluent les effets indésirables connus comme étant liés au lapatinib (voir rubrique 4.8) et, dans certains cas, des douleurs au niveau du cuir chevelu et/ou une inflammation de la muqueuse.
Dans un cas unique d'un patient ayant pris 9 000 mg de Tykerb, une tachycardie sinusale (avec un ECG normal, par ailleurs) a également été observée.
Le lapatinib n'est pas excrété au niveau rénal de manière significative et est fortement lié aux protéines plasmatiques. Par conséquent, l'hémodialyse n'apparaît pas être une méthode efficace pour augmenter l'élimination du lapatinib.
Toute prise en charge complémentaire doit être définie selon le tableau clinique ou selon les recommandations des centres antipoison, lorsqu'elles sont disponibles.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2), code ATC : L01EH01.

Mécanisme d'action
Le lapatinib, une 4-anilino-quinazoline, est un inhibiteur des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER2 (ErbB2) (valeur estimée du Ki^{app} respectivement de 3 nM et 13 nM), avec une faible dissociation à partir de ces récepteurs (demi-vie supérieure ou égale à 300 minutes). Le lapatinib inhibe la croissance des cellules tumorales

dépendantes des récepteurs ErbB *in vitro* et chez plusieurs espèces animales.
L'association du lapatinib et du trastuzumab pourrait faire bénéficier de mécanismes d'action complémentaires, potentiellement sans mécanismes de résistance croisés. L'effet inhibiteur de croissance du lapatinib a été testé sur des lignées cellulaires conditionnées avec du trastuzumab. *In vitro*, le lapatinib maintient une activité significative sur des lignées cellulaires de tumeurs du sein avec surexpression HER2, sélectionnées pour avoir une croissance à long terme sur un milieu contenant du trastuzumab et il est synergique en association avec le trastuzumab sur ces mêmes cellules.

Efficacité et sécurité cliniques

Association Tykerb et capécitabine

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Tykerb utilisé en association à la capécitabine dans le cancer du sein chez des patients ayant un bon indice de performance ont été évaluées au cours d'une étude clinique randomisée de phase III. A l'inclusion, les patientes éligibles avaient un cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique, surexprimant HER2, en progression après un traitement antérieur incluant taxanes, anthracyclines et trastuzumab. Toutes les patientes ont eu une évaluation de la FEVG (échocardiogramme [ECHO] ou scintigraphie cardiaque [MUGA]) avant initiation du traitement par Tykerb afin de s'assurer que la valeur de base de la FEVG était dans les limites normales. Lors de l'étude clinique, la FEVG a été contrôlée environ toutes les 8 semaines pendant la durée du traitement par Tykerb afin de s'assurer de l'absence de diminution de la FEVG en dessous de la valeur limite acceptable. La majorité des diminutions de la FEVG (plus de 60 % des évènements) ont été observées au cours des neuf premières semaines de traitement. Cependant, les données disponibles concernant des durées d'exposition plus longues sont limitées.

Les patientes étaient randomisées afin de recevoir, soit 1 250 mg de Tykerb une fois par jour (sans interruption), en association à la capécitabine (2 000 mg/m²/jour, du jour 1 au jour 14 d'un cycle de traitement de 21 jours), soit un traitement par capécitabine seule (2 500 mg/m²/jour, du jour 1 au jour 14 d'un cycle de traitement de 21 jours). Le critère principal de l'étude était le délai jusqu'à la progression de la maladie (TTP : "Time To Progression"). L'évaluation a été effectuée par les investigateurs de l'étude et par un comité indépendant de surveillance des données (en aveugle pour ce dernier). L'étude a été arrêtée sur la base des résultats d'une analyse intermédiaire définie *a priori* montrant une amélioration du TTP chez les patientes traitées par Tykerb associé à la capécitabine. Dans l'intervalle de temps entre l'analyse intermédiaire et la fin des inclusions, 75 patients supplémentaires ont été inclus dans l'étude. Le tableau 1 détaille l'analyse faite par les investigateurs sur la base des données recueillies à l'arrêt des inclusions.

Tableau 1 Délai jusqu'à progression : données issues de l'étude EGF100151 (Tykerb/capécitabine)

	Evaluation des investigateurs	
	Tykerb (1 250 mg/jour) + Capécitabine (2 000 mg/m²/jour, J1 à J14, pendant 21 jours)	**Capécitabine (2 500 mg/m²/jour, J1 à J14, pendant 21 jours)**
	(N = 198)	**(N = 201)**
Nombre d'évènements pour le TTP	121	126
TTP médian (semaines)	23,9	18,3
Hazard ratio	0,72	
(IC 95 %)	(0,56 ; 0,92)	
Valeur du p	0,008	

L'évaluation des données par un comité indépendant a également démontré que Tykerb, lorsqu'il était administré en association à la capécitabine, retardait significativement la progression de la maladie (Hazard Ratio 0,57 [IC 95 % : 0,43 – 0,77] p = 0,0001), en comparaison à la capécitabine seule.

Les résultats de l'analyse actualisée de la survie globale au 28 septembre 2007 sont présentés dans le tableau 2 :

Tableau 2 Données de survie globale de l'étude EGF100151 (Tykerb/capécitabine)

	Tyyerb (1 250 mg/jour) + capécitabine (2 000 mg/m²/jour, J1 à J14, pendant 21 jours)	**Capécitabine (2 500 mg/m²/jour, J1 à J14, pendant 21 jours)**
	(N = 207)	**(N = 201)**
Nombre de patientes décédées	148	154
Survie globale médiane (semaines)	74,0	65,9
Hazard Ratio	0,9	
(IC 95 %)	(0,71 ; 1,12)	
Valeur du p	0,3	

Dans le bras associant lapatinib et capécitabine, 4 (2 %) cas de progression de la maladie au niveau du système nerveux central ont été rapportés, par rapport à 13 (6 %) dans le bras capécitabine seule.

Des données relatives à l'efficacité et la sécurité d'emploi de Tykerb administré en association à la capécitabine comparativement à l'association trastuzumab plus capécitabine sont disponibles. Une étude randomisée de Phase III (EGF111438) (N=540) a comparé l'effet de ces deux schémas thérapeutiques sur l'incidence des récidives au niveau du SNC comme premier

site de récidive chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique avec surexpression des récepteurs HER2. Les patientes ont été randomisées dans les groupes Tykerb (1 250 mg une fois par jour en continu) + capécitabine (2 000 mg/m^2/jour les jours J1 à J14, tous les 21 jours) ou trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines) + capécitabine (2 500 mg/m^2/jour les jours J1 à J14, tous les 21 jours). La randomisation a été stratifiée selon un traitement préalable ou non par trastuzumab et selon le nombre de traitements antérieurs pour maladie métastatique.
L'étude a été interrompue au moment de l'analyse intermédiaire (N=475) qui a montré une faible incidence d'évènements au niveau du SNC et une efficacité supérieure en termes de survie sans progression et de survie globale dans le bras trastuzumab + capécitabine (voir les résultats de l'analyse finale dans le Tableau 3).
Dans le bras Tykerb + capécitabine, une récidive au niveau du SNC comme premier site de récidive s'est produite chez 8 patientes (3,2 %) par rapport à 12 patientes (4,8 %) dans le bras trastuzumab + capécitabine.

Effet du lapatinib sur les métastases du système nerveux central (SNC)

En termes de réponse objective, le lapatinib a démontré une activité modeste dans le traitement des métastases établies du SNC. Dans la prévention de métastases du SNC du cancer du sein métastatique ou précoce, l'activité observée a été limitée.

Tableau 3 Analyse de la survie sans progression évaluée par les investigateurs (PFS – Progression Free Survival) et de la survie globale (OS – Overall Survival)

	PFS évaluée par les investigateurs		**Survie globale**	
	Tykerb (1 250 mg/jour) + capécitabine (2 000 mg/m^2/jour, J1-J14 tous les 21 jours)	**Trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines) + capécitabine (2 500 mg/m^2/jour, J1-J14 tous les 21 jours)**	**Tykerb(1 250 mg/jour) + capécitabine (2 000 mg/m^2/jour, J1-J14 tous les 21 jours)**	**Trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg suivie de 6 mg/kg administrés en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines) + capécitabine (2 500 mg/m^2/jour, J1-J14 tous les 21 jours)**
Population en ITT				
N	271	269	271	269
Nombre d'évènements[1] (%)	160 (59)	134 (50)	70 (26)	58 (22)

Estimation de Kaplan-Meier, mois [a]				
Médiane (IC 95 %)	6,6 (5,7 ; 8,1)	8,0 (6,1 ; 8,9)	22,7 (19,5 ; -)	27,3 (23,7 ; -)
Hazard ratio stratifié [b]				
HR (IC 95 %)	1,30 (1,04 ; 1,64)		1,34 (0,95 ; 1,90)	
Valeur du p	0,021		0,095	
Patientes préalablement traitées par trastuzumab*				
N	167	159	167	159
Nombre d'évènements[1](%)	103 (62)	86 (54)	43 (26)	38 (24)
Médiane (IC 95 %)	6,6 (5,7 ; 8,3)	6,1 (5,7 ; 8,0)	22,7 (20,1 ; -)	27,3 (22,5; 33,6)
HR (IC 95 %)	1,13 (0,85 ; 1,50)		1,18 (0,76 ; 1,83)	
Patientes non préalablement traitées par trastuzumab*				
N	104	110	104	110
Nombre d'évènements[1](%)	57 (55)	48 (44)	27 (26)	20 (18)
Médiane (IC 95 %)	6,3 (5,6 ; 8,1)	10,9 (8,3 ; 15,0)	NE[2] (14,6 ; -)	NE[2] (21,6 ; -)
HR (IC 95 %)	1,70 (1,15 ; 2,50)		1,67 (0,94 ; 2,96)	

IC = intervalle de confiance

a. La PFS a été définie par l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de première progression de la maladie ou la date de décès quelle qu'en soit la cause, ou bien la date de censure.

b. Estimateur de Pike du « hazard ratio » des traitements, < 1 indique un plus faible risque pour Tykerb plus capécitabine par rapport à Trastuzumab plus capécitabine.

1. L'évènement PFS est défini par la progression ou le décès et l'évènement « OS » par le décès, quelle qu'en soit la cause.

2. NE=médiane non atteinte.

** Analyse post hoc*

Association Tykerb et trastuzumab

L'efficacité et la sécurité d'utilisation du lapatinib en association avec le trastuzumab dans le cancer du sein métastatique ont été évaluées dans une étude clinique randomisée. Les patientes éligibles étaient des femmes présentant un cancer du sein métastatique de stade IV avec amplification du gène ErbB2 (ou avec surexpression de la protéine) et qui avaient été préalablement exposées à un traitement par des anthracyclines et des taxanes. De plus, selon le protocole, les patientes devaient être en progression selon l'avis de l'investigateur, sous leur traitement le plus récent contenant du trastuzumab administré en situation métastatique. Le nombre médian de traitements antérieurs incluant du trastuzumab était de trois. Les patientes étaient randomisées pour recevoir soit le lapatinib par voie orale, à la dose de 1 000 mg une fois par jour associé au trastuzumab 4 mg/kg administré par voie intraveineuse en dose de charge,

suivi de 2 mg/kg par voie intraveineuse une fois par semaine (N=148), soit le lapatinib par voie orale à la dose de 1 500 mg une fois par jour (N=148). Les patientes présentant une progression objective de leur maladie après au moins 4 semaines de traitement avec le lapatinib en monothérapie étaient éligibles pour bénéficier des traitements en association. Parmi les 148 patientes traitées en monothérapie, 77 (52 %) ont été éligibles pour recevoir l'association au moment de la progression de leur maladie.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression de la maladie (Progression-Free Survival : PFS), le taux de réponse et la survie globale (Overall Survival : OS) étant des critères secondaires. L'âge médian des patientes était de 51 ans et 13 % avaient 65 ans et plus. Quatre-vingt-quatorze pour cent (94 %) étaient d'origine caucasienne. La plupart des patientes, dans les deux bras de l'étude, présentaient des atteintes viscérales (215 [73 %] patientes au total). Par ailleurs, 150 (50 %) patientes présentaient des récepteurs hormonaux négatifs. Un résumé des données d'efficacité et de survie globale est présenté dans le Tableau 4. Des résultats d'analyse en sous-groupe, basée sur un facteur de stratification prédéfini (statut des récepteurs hormonaux) est également présenté dans le Tableau 5.

Tableau 4 Données de survie sans progression et de survie globale (Tykerb/trastuzumab)

	Lapatinib et trastuzumab (N = 148)	**Lapatinib seul (N = 148)**
Survie sans progression (PFS) médiane[1], semaines (IC 95 %)	12,0 (8,1 - 16,0)	8,1 (7,6 - 9,0)
Hazard ratio (95% IC)	0,73 (0,57 - 0,93)	
Valeur du p	0,008	
Taux de réponse, % (IC 95 %)	10,3 (5,9 - 16,4)	6,9 (3,4 - 12,3)
Décès	105	113
Survie globale médiane[1], mois (IC 95 %)	14,0 (11,9 - 17,2)	9,5 (7,6 - 12,0)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,74 (0,57 - 0,97)	
Valeur du p	0,026	

PFS = Progression-free survival ; IC = Intervalle de confiance.

[1]Estimations selon les courbes de Kaplan-Meier

Tableau 5 Résumé des données de survie sans progression et de survie globale dans les études avec récepteurs hormonaux négatifs

	Survie sans progression médiane	**Survie globale médiane**
Lapatinib+Trastuzumab	15,4 semaines (8,4 - 16,9)	17,2 mois (13,9 - 19,2)
Lapatinib	8,2 semaines (7,4 - 9,3)	8,9 mois (6,7 - 11,8)
HR (IC 95 %)	0,73 (0,52 - 1,03)	0,62 (0,42 - 0,90)

Association Tykerb et létrozole

Tykerb a été étudié en association avec le létrozole pour le traitement des cancers avancés ou métastatiques, chez des femmes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs (récepteurs estrogènes [ER] positifs et/ou récepteurs progestérone [PgR] positifs).

L'étude de phase III (EGF30008) était une étude randomisée, en double aveugle versus placebo. Les patientes incluses dans cette étude n'avaient jamais reçu de traitement pour leur maladie métastatique.

Dans la population surexprimant HER2, seules 2 patientes incluses avaient déjà reçu du trastuzumab, 2 patientes avaient déjà reçu un inhibiteur de l'aromatase et environ la moitié avait reçu du tamoxifène.

Les patientes étaient randomisées pour recevoir du létrozole 2,5 mg une fois par jour en association avec 1500 mg de Tykerb en une prise par jour ou du létrozole avec placebo. La randomisation était stratifiée selon les sites métastatiques de la maladie et selon le délai depuis la fin du traitement adjuvant par anti-œstrogène. Le statut HER2 a été déterminé rétrospectivement par un laboratoire central d'analyse. Parmi tous les patients randomisés pour recevoir le traitement, 219 patients avaient une tumeur surexprimant HER2 ; cette population constituait la population prédéfinie pour l'analyse du critère principal d'efficacité. 952 patientes avaient une tumeur HER2-négative et pour 115 patientes, le statut n'était pas confirmé (pas d'échantillon de tumeur, pas de résultat biologique ou autre raison).

Chez les patientes avec cancer du sein métastatique surexprimant HER2, la survie sans progression évaluée par les investigateurs était significativement supérieure dans le bras létrozole plus Tykerb comparé au bras létrozole plus placebo. Dans la population négative pour HER2, il n'y avait aucun bénéfice en termes de survie sans progression dans le bras létrozole plus Tykerb comparé au bras létrozole plus placebo (voir Tableau 6).

Tableau 6 Données de survie sans progression de l'étude EGF 30008 (Tykerb / létrozole)

	Population surexprimant HER2		**Population négative pour HER2**	
	N = 111	**N = 108**	**N = 478**	**N = 474**
	Tykerb 1500 mg / jour + Létrozole 2,5 mg /jour	**Létrozole 2,5 mg / jour + placebo**	**Tykerb 1 500 mg / jour + Létrozole 2,5 mg / jour**	**Létrozole 2,5 mg /jour + placebo**
PFS médiane, semaines (IC 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)
Hazard ratio	0,71 (0,53 ; 0,96)		0,90 (0,77 ; 1,05)	
Valeur du p	0,019		0,188	
Réponse objective (RO)	27,9 %	14,8 %	32,6 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2 ; 0,9)		0,9 (0,7 ; 1,3)	
Valeur du p	0,021		0,26	
Bénéfice clinique (BC)	47,7 %	28,7 %	58,2 %	31,6 %
Odds ratio	0,4 (0,2 ; 0,8)		1,0 (0,7 ; 1,2)	
Valeur du p	0,003		0,199	

IC= intervalle de confiance
Surexpression HER2 = IHC 3+ et/ou test FISH positif; HER2 négative = test IHC 0, 1+ ou 2+ et/ou FISH négatif
Le bénéfice clinique a été défini comme étant la somme des réponses complètes, partielles et maladies stables depuis plus de 6 mois.

Au moment de l'analyse finale de la survie sans progression (sur une durée médiane de suivi de 2,64 ans), les données de survie globale n'étaient pas matures et la différence entre les 2 groupes de traitement au sein de la population HER2 positive n'était pas significative ; aucune évolution n'a été observée sur une durée de suivi supérieure (durée médiane de suivi > 7,5 ans ; tableau 7).

Tableau 7 Résultats de survie globale (OS) issus de l'étude EGF30008 (dans la population HER2-positive uniquement)

	Tykerb 1 500 mg / jour + Létrozole 2,5 mg / jour N = 111	**Létrozole 2,5 mg / jour + placebo N = 108**
Analyse de survie globale pré-planifiée (réalisée au moment de l'analyse de la survie sans progression (PFS) du 3 Juin 2008)		
Durée médiane de suivi (en années)	2,64	2,64
Décès (%)	50 (45)	54 (50)
Hazard ratio[a] (IC 95 %), valeur du p[b]	0,77 (0,52 ; 1,14); 0,185	
Analyse finale de survie globale (analyse post-hoc du 7 Août 2013)		
Durée médiane de suivi (en années)	7,78	7,55
Décès (%)	86 (77)	78 (72)
Hazard ratio (IC 95 %), valeur du p	0,97 (0,07 ; 1,33) ; 0,848	

Valeurs médianes selon l'analyse de Kaplan-Meier ; HR et valeur du p calculée selon les modèles de régression de Cox pour ajustement selon les facteurs pronostiques importants.

a. Estimation du "hazard ratio" (HR) du traitement, < 1 indiquant un risque plus faible avec l'association 2,5 mg de létrozole + 1 500 mg de lapatinib par rapport à 2,5 mg de Létrozole + placebo.

b. Valeur du p calculée selon le modèle de régression de Cox, avec stratification en fonction du site de la maladie et de l'administration préalable d'un traitement adjuvant au moment de la sélection.

Electrophysiologie cardiaque

L'effet du lapatinib sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude croisée en simple aveugle, contrôlée *versus* placebo, à séquence unique (placebo et traitement actif), chez des patients ayant des tumeurs solides avancées (EGF114271) (n=58). Sur une période de 4 jours de traitement, trois doses de placebo ont été administrées à 12 heures d'intervalle, le matin et le soir du Jour 1 et le matin du Jour 2, puis trois doses de lapatinib 2 000 mg ont été administrées selon le même schéma. Des électrocardiogrammes (ECG) et des prélèvements pour étude pharmacocinétique ont été effectués avant l'administration du traitement, puis à la même heure Jour 2 et Jour 4.

Dans la population évaluable (n=37), la moyenne la plus élevée de ΔΔQTcF (IC à 90%) : 8,75 ms (4,08 ; 13,42) a été observée 10 heures après l'ingestion de la troisième dose de lapatinib à 2 000 mg. A de multiples points de mesure, le ΔΔQTcF a dépassé le seuil de 5 ms et la borne supérieure de l'IC à 90% a dépassé le seuil de 10 ms. Les résultats dans la population pharmacodynamique (n=52) étaient cohérents avec ceux de la population évaluable (ΔΔQTcF

plus élevé (IC 90%) : 7,91 ms (4,13 ; 11,68) 10 heures après ingestion de la troisième dose de lapatinib à 2 000 mg).

Il y a une relation positive entre les concentrations plasmatiques du lapatinib et le ΔΔQTcF. La concentration moyenne maximum du lapatinib a atteint 3 920 (3 450-4 460) ng/ml (moyenne géométrique/ IC à 95%), excédant la moyenne géométrique de la C_{max} à l'état d'équilibre et les valeurs de l'IC à 95% observées en suivant les schémas posologiques approuvés. Une augmentation supplémentaire du pic d'exposition au lapatinib peut être attendue lorsque le lapatinib est pris de façon répétée avec de la nourriture (voir rubriques 4.2 et 5.2) ou concomitamment à des inhibiteurs puissants du CYP3A4. Lorsque le lapatinib est pris en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, l'intervalle QTc peut être prolongé de 16,1 ms (12,6-20,3 ms) comme démontré dans les prévisions basées sur un modèle (voir rubrique 4.4).

Effet de la prise alimentaire sur l'exposition au lapatinib

La biodisponibilité et par conséquent les concentrations plasmatiques de lapatinib sont augmentées par la prise de nourriture, en fonction du type d'aliment et du moment du repas. L'administration de la dose de lapatinib une heure après un repas entraîne une exposition systémique environ 2-3 fois plus élevée que celle obtenue lorsque le lapatinib est administré une heure avant un repas (voir rubriques 4.5 et 5.2).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tykerb dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du carcinome du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue suite à l'administration orale de lapatinib n'est pas connue mais l'absorption est incomplète et variable (coefficient de variation de l'ASC (Aire Sous la Courbe) d'environ 70 %). Les concentrations sériques apparaissent après un temps de latence médian de 0,25 heure (intervalle compris entre 0 et 1,5 heure). Les pics des concentrations plasmatiques (Cmax) de lapatinib sont atteints environ 4 heures après administration. Une dose journalière de 1 250 mg entraîne des valeurs de moyennes géométriques (coefficient de variation) de C_{max} à l'état d'équilibre de 2,43 (76 %) µg/ml et des valeurs de l'ASC de 36,2 (79 %) µg.hr/ml.
L'exposition systémique au lapatinib est augmentée par la prise de nourriture. Les valeurs de l'ASC du lapatinib étaient environ 3 et 4 fois plus élevées (valeurs de C_{max} environ 2,5 et 3 fois plus élevées) lorsque les doses avaient été administrées avec un repas respectivement peu riche en graisses (5 % de graisses, 500 calories) ou très riche en graisses (50 % de graisses, 1 000 calories), comparativement aux valeurs observées lorsque le lapatinib avait été pris à jeun. L'exposition systémique au lapatinib est également influencée par le moment auquel le traitement est administré par rapport à la prise alimentaire. Par rapport à l'administration du

lapatinib 1 heure avant un petit-déjeuner pauvre en graisses, les valeurs moyennes de l'ASC étaient respectivement environ 2 fois et 3 fois plus élevées lorsque le lapatinib était administré 1 heure après un repas pauvre en graisses ou 1 heure après un repas riche en graisses.

Distribution

Le lapatinib est fortement lié (plus de 99 %) à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Des études *in vitro* indiquent que le lapatinib est un substrat pour les transporteurs BCRP (ABCG1) et pour la glycoprotéine p (ABCB1). *In vitro*, il a aussi été montré que le lapatinib inhibait ces transporteurs d'efflux de même que le transporteur d'influx hépatique OATP 1B1, à des concentrations cliniquement pertinentes (valeurs d'IC_{50} = 2,3 µg/ml). La signification clinique de ces effets sur la pharmacocinétique d'autres médicaments ou sur l'activité pharmacologique d'autres médicaments anticancéreux n'est pas connue.

Biotransformation

Le lapatinib est fortement métabolisé, principalement par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5, avec une faible contribution des cytochromes CYP2C19 et CYP2C8 conduisant à la formation de nombreux métabolites oxydés, aucun d'entre eux ne représentant plus de 14 % de la dose retrouvée au niveau des fèces ou plus de 10 % de la concentration plasmatique de lapatinib.
In vitro, le lapatinib inhibe les cytochromes CYP3A (Ki = 0,6 à 2,3 µg/ml) et le cytochrome CYP2C8 (Ki = 0,3 µg/ml) à des concentrations cliniquement pertinentes. Le lapatinib n'inhibe pas de façon significative les enzymes suivantes au niveau des microsomes hépatiques humains : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 ou les enzymes UGT (valeurs d'IC_{50} mesurées *in vit*ro supérieures ou égales à 6,9 µg/ml).

Élimination

La demi-vie d'élimination du lapatinib mesurée après administration de doses uniques augmente proportionnellement à l'augmentation des doses. Cependant, après administration quotidienne de lapatinib, l'état d'équilibre est observé dans les 6 à 7 jours, indiquant une demi-vie effective de 24 heures. L'élimination du lapatinib se fait essentiellement par métabolisme via les cytochromes CYP3A4/5. L'excrétion biliaire peut aussi contribuer à son élimination. Le lapatinib et ses métabolites sont principalement éliminés par les fèces. La quantité médiane de lapatinib non modifiée retrouvée au niveau des fèces est de l'ordre de 27 % (intervalle : 3 à 67 %) de la dose ingérée. Moins de 2 % de la dose administrée par voie orale sont retrouvés (sous forme de lapatinib et métabolites) dans les urines.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du lapatinib n'ont pas été spécifiquement étudiés chez les insuffisants rénaux ni chez les patients sous hémodialyse. Cependant, les données disponibles suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques du lapatinib ont été examinés chez des patients ayant une

insuffisance hépatique modérée (n = 8) ou sévère (n = 4) avec un score de Child-Pugh respectivement de 7-9, ou supérieur à 9, et chez 8 volontaires sains. Après administration d'une dose orale unique de 100 mg, l'exposition systémique (ASC) au lapatinib est augmentée d'approximativement 56 % et 85 % chez les patients ayant respectivement une insuffisance hépatique modérée et sévère. Le lapatinib devra être administré avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Le lapatinib a été étudié chez des rates et des lapines gravides à des doses orales de 30, 60 et 120 mg/kg/jour. Aucun effet tératogène n'a été observé. Cependant, des anomalies mineures ont été observées chez la rate (incidence plus élevée du nombre d'artères ombilicales positionnées à gauche, côtes cervicales et ossification précoce) à une dose ≥ 60 mg/kg/jour (dose représentant 4 fois l'exposition clinique attendue chez l'Homme). Chez la lapine, le lapatinib a été associé à une toxicité maternelle aux doses de 60 et 120 mg/kg/jour (respectivement 8 % et 23 % de l'exposition clinique attendue chez l'Homme) et à des avortements à la dose de 120 mg/kg/jour. A des doses ≥ 60 mg/kg/jour, une diminution du poids des fœtus et des variations mineures au niveau squelettique ont été observés. Dans une étude portant sur le développement pré- et post-natal chez le rat, une diminution du taux de survie entre la naissance et le 21ème jour post-natal s'est produite à des doses de 60 mg/kg/jour ou plus élevées (5 fois l'exposition clinique attendue chez l'Homme). Dans cette étude, la dose sans effet la plus élevée était de 20 mg/kg/jour.

Lors d'études de carcinogénicité par voie orale menées avec le lapatinib, des lésions cutanées sévères ont été observées aux plus fortes doses évaluées, donnant une imprégnation basée sur l'ASC, jusqu'à 2 fois chez les souris et les rats mâles, et jusqu'à 15 fois chez les rats femelles, celle relevée chez l'homme après administration de 1 250 mg de lapatinib une fois par jour. Aucun effet carcinogène n'a été mis en évidence chez la souris. Chez le rat, une augmentation de l'incidence des hémangiomes bénins au niveau des ganglions mésentériques a été observée dans certains groupes par rapport aux groupes contrôles correspondants. Une augmentation des infarctus rénaux et des nécroses papillaires a également été observée chez la rate à des imprégnations de 7 à 10 fois celle relevée chez l'homme après administration de 1 250 mg de lapatinib une fois par jour. La signification de ces données est incertaine chez l'homme.
Aucun effet n'a été observé sur la fonction gonadique des rats mâles ou femelles, ni sur l'accouplement ou la fertilité à des doses allant jusqu'à 120 mg/kg/jour (femelles) et 180 mg/kg/jour (mâles) (respectivement 8 et 3 fois l'exposition clinique attendue chez l'Homme). Chez l'Homme, l'effet sur la fertilité n'est pas connu.
Aucun effet clastogène ni mutagène n'a été observé avec le lapatinib après une batterie de tests incluant : test d'aberration chromosomique chez le hamster chinois, test d'Ames, test d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain et test d'aberration chromosomique réalisé *in vivo* sur moelle osseuse de rat.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUE

6.1. Incompatibilités

Sans objet

6.2. Durée de conservation

24 mois

6.3. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon HDPE muni d'un bouchon en polypropylène.

6.5. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I (Tableau A).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVARTIS PHARMA MAROC S.A

Date de publication : Septembre 2026