

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 25 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 25 mg d'erlotinib (sous forme de chlorhydrate d'erlotinib).

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 27,43 mg de lactose sous forme monohydratée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc à jaunâtre, rond, biconvexe avec gravure « T 25 » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC):

Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

Tarceva est également indiqué dans le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération.

Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur (déterminée par IHC) était négative (voir rubrique 5.1).

#### Cancer du pancréas:

Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tarceva doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

### Patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules:

La recherche de mutation de l'EGFR doit être effectuée avant l'initiation du traitement par Tarceva chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas préalablement reçu de traitement par chimiothérapie.

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

### Patients atteints d'un cancer du pancréas:

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas, en association à la gemcitabine (voir le résumé des caractéristiques de la gemcitabine dans le cancer du pancréas).

Chez les patients qui ne développent pas d'éruptions cutanées dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par Tarceva doit être réévaluée (voir rubrique 5.1).

Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50 mg (voir rubrique 4.4).

Tarceva est disponible en dosages de 25 mg, 100 mg et 150 mg.

L'administration conjointe de substrats et de modulateurs du CYP3A4 peut nécessiter une adaptation de la dose (voir rubrique 4.5).

Insuffisants hépatiques: L'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Bien que l'exposition à l'erlotinib était similaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique adéquate, Tarceva devra être utilisé avec précautions chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Une réduction de la posologie ou une interruption de Tarceva devrait être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables graves. La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un trouble hépatique sévère (ASAT/SGOT et ALAT/SGPT > 5 fois la limite supérieure de la normale). L'utilisation de Tarceva chez les patients ayant un trouble hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (créatinémie >1,5 fois la limite supérieure de la normale). Sur la base des données de pharmacocinétique, aucune adaptation de la posologie ne semble nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été établies chez des patients âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Tarceva en pédiatrie n'est pas recommandée.

Fumeurs : Il a été montré que le tabagisme réduit l'exposition à l'erlotinib de 50-60 %. La dose maximale tolérée de Tarceva chez les patients ayant un CBNPC et qui fument des cigarettes est de 300 mg. L'efficacité et la tolérance à long terme d'une posologie plus élevée que la posologie initiale recommandée n'ont pas été établis chez les patients qui continuent à fumer des cigarettes (voir rubriques 4.5 et 5.2). Par conséquent, les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'erlotinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Evaluation du statut de la mutation de l'EGFR

Lors de l'évaluation du statut de la mutation de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs et les faux positifs.

##### Fumeurs

Les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. Le degré de réduction est probablement cliniquement significatif (voir rubrique 4.5).

##### Affections pulmonaires interstitielles

Peu fréquemment, des événements à type d'affections pulmonaires interstitielles (API), dont certains fatals, ont été décrits chez des patients traités par Tarceva pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), un cancer du pancréas ou d'autres tumeurs solides à un stade avancé. Au cours de l'étude pivot BR.21 dans le CBNPC, l'incidence des cas d'API (0,8%) a été identique dans les groupes Tarceva et placebo. Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés dans le CBNPC (excluant les études de phase I et de phase II monobras en raison de l'absence de groupes contrôles), l'incidence des événements à type d'API était de 0,9% sous Tarceva comparée à 0,4% chez les patients dans les bras contrôles. Lors de l'étude menée dans le cancer du pancréas en association à la gemcitabine, l'incidence des événements à type d'API était de 2,5 % dans le groupe Tarceva plus gemcitabine contre 0,4 % dans le groupe gemcitabine plus placebo. Chez les patients avec suspicion d'événements à type d'API, les diagnostics reportés incluaient notamment: pneumopathie inflammatoire, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumonie interstitielle, affection pulmonaire interstitielle, bronchiolite obstructive, fibrose pulmonaire, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), alvéolite inflammatoire et infiltration pulmonaire. Les symptômes sont survenus quelques jours voire plusieurs mois après l'instauration du traitement par Tarceva. La plupart des cas ont été associés à des facteurs confondants ou favorisant tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires. Une incidence plus élevée d'API (environ 5% avec un taux de mortalité de 1,5%) est observée chez les patients des études conduites au Japon.

Chez les patients qui présentent de manière inexplicée de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par Tarceva doit être interrompu dans l'attente d'explorations diagnostiques. Les patients traités par erlotinib associé à la gemcitabine doivent être étroitement surveillés quant à la possibilité de développer un événement à type d'API. En cas de diagnostic d'API, le traitement par Tarceva doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré si nécessaire (voir rubrique 4.8).

##### Diarrhées, déshydratation, déséquilibre des électrolytes et insuffisance rénale

Des cas de diarrhée (dont de très rares cas fatals) sont survenus chez environ 50% des patients traités par Tarceva; les formes modérées ou sévères doivent être traitées, par exemple, par le lopéramide. Une réduction de la posologie peut parfois être nécessaire. Dans les études cliniques, les doses étaient réduites par paliers de 50 mg. Les réductions de doses par paliers de 25 mg n'ont pas été étudiées. En cas de déshydratation associée à des diarrhées, à des nausées, à une anorexie ou à des vomissements sévères et persistants, le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures adaptées de réhydratation doivent être instaurées (voir rubrique 4.8). De rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés. Certains cas étaient secondaires à une déshydratation sévère due à des diarrhées, des vomissements et/ou une anorexie, alors que d'autres cas étaient liés à une chimiothérapie concomitante. Dans les cas de diarrhées sévères ou persistantes, ou conduisant à une déshydratation, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques aggravants (en particulier en cas de chimiothérapie concomitante et d'autres traitements, symptômes ou pathologies ou autres facteurs prédisposants dont l'âge), le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures appropriées de réhydratation intensive du patient par voie intraveineuse doivent être mises en oeuvre. De plus la fonction rénale et les électrolytes sériques, incluant la kaliémie, doivent être surveillés chez les patients à risque de déshydratation.

### Hépatite, insuffisance hépatique

De rares cas d'insuffisance hépatique (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés au cours du traitement par Tarceva. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés. Par conséquent, chez ces patients, des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés. L'administration de Tarceva doit être interrompue en cas de modifications importantes de la fonction hépatique (voir rubrique 4.8). Tarceva n'est pas recommandé chez les patients ayant un trouble hépatique sévère.

### Perforation gastro-intestinale

Les patients recevant Tarceva ont un risque augmenté de perforation gastro-intestinale, qui a été peu fréquemment observée (dont certains cas ont été fatals). Les patients recevant de façon concomitante des agents anti-angiogéniques, des corticostéroïdes, des AINS, et/ou une chimiothérapie à base de taxane, ou un antécédent d'ulcère gastro-duodénal ou de diverticulose ont un risque augmenté. Tarceva doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.8).

### Lésions bulleuses et exfoliatives

Des cas de lésions bulleuses, phlycténulaires et exfoliatives ont été rapportés, y compris de très rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui dans certains cas ont été fatals (voir rubrique 4.8). Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des lésions bulleuses ou exfoliatives sévères. Les patients présentant des lésions bulleuses et exfoliatives doivent être explorés à la recherche d'une infection cutanée et traités selon les recommandations locales.

### Affections oculaires

Les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs d'une kératite aiguë ou d'une kératite s'aggravant tels que, inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcérée est confirmé, le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Tarceva doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcérée ou sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération. De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva (voir rubrique 4.8).

### Interactions avec d'autres médicaments

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'efficacité de l'erlotinib tandis que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter sa toxicité. La prise concomitante de ce type de molécules doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### Autres interactions

L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes H2 et les antiacides, peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa co-administration à de tels produits ne compense probablement pas la diminution de son exposition. L'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Les effets de l'administration concomitante de l'erlotinib à des antagonistes H2 et à des antiacides ne sont pas connus; cependant, une diminution de la biodisponibilité est probable. Par conséquent, l'administration concomitante de ces associations doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva.

Les comprimés contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

##### L'erlotinib et les autres substrats de CYP

*In vitro* l'erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 et un inhibiteur modéré des CYP3A4 et CYP2C8, ainsi qu'un inhibiteur puissant de la glucuroconjugaison par l'UGT1A.

Du fait de la très faible expression du CYP1A1 dans les tissus humains, la pertinence physiologique d'une forte inhibition du CYP1A1 n'est pas connue.

Lors de la co-administration de l'erlotinib à la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré du CYP1A2, l'aire sous la courbe (ASC) de l'erlotinib a augmentée significativement de 39 % tandis qu'aucun changement significatif de la  $C_{max}$  n'a été trouvé. De la même manière, l'ASC et la  $C_{max}$  du métabolite actif étaient respectivement augmentées d'environ 60 % et 48 %. La pertinence clinique de cette augmentation n'a pas été établie. Une attention particulière doit être exercée lors de l'association de la ciprofloxacine ou des inhibiteurs puissants du CYP1A2 à l'erlotinib (ex : fluvoxamine). Si des effets indésirables liés à l'erlotinib sont observés, la posologie d'erlotinib peut être diminuée.

Le prétraitement ou la co-administration de Tarceva n'ont pas modifié la clairance des substrats spécifiques du CYP3A4, tel que le midazolam et l'érythromycine, mais semblent diminuer la biodisponibilité orale du midazolam jusqu'à 24 %. Dans une autre étude clinique, l'erlotinib n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel, un substrat des CYP3A4/2C8, administré concomitamment. Des interactions significatives avec la clairance d'autres substrats du CYP3A4 sont par conséquent improbables.

L'inhibition de la glucuroconjugaison pourrait entraîner des interactions avec les médicaments substrats de l'UGT1A1 et qui sont exclusivement éliminés par cette voie. Les patients avec une faible expression de l'UGT1A1 ou qui présentent des troubles génétiques de la glucuroconjugaison (ex: maladie de Gilbert) pourraient présenter une augmentation des concentrations sériques en bilirubine et devront être traités avec précaution.

Chez l'homme, l'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques, principalement par le CYP3A4 et à un moindre degré par le CYP1A2. Le métabolisme extra hépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib. Des interactions pourraient survenir avec les principes actifs métabolisés par ces enzymes, ou qui les inhibent ou les induisent.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante du kétoconazole (200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 86% de l'aire sous la courbe [ASC] et de 69% de la  $C_{max}$  de l'erlotinib. De ce fait, l'association d'erlotinib aux inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (ex: kétoconazole, itraconazole, voriconazole), les inhibiteurs de protéase, l'érythromycine ou la clarithromycine doit être faite avec prudence. Si nécessaire, la dose d'erlotinib doit être réduite, particulièrement en cas d'apparition de toxicité.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'erlotinib et de rifampicine (600 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours), inducteur puissant du CYP3A4, a conduit à une diminution de 69% de la médiane de l'ASC de l'erlotinib. La co-administration de la rifampicine à une dose unique de 450 mg de Tarceva a conduit à une moyenne de l'ASC de l'erlotinib correspondant à 57,5 % de celle obtenue avec une dose unique de 150 mg de Tarceva en l'absence de rifampicine. Par conséquent, la co-administration de Tarceva à des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée. Pour les patients nécessitant un traitement concomitant de Tarceva avec un puissant inducteur du CYP3A4 comme la rifampicine, une augmentation de la dose jusqu'à 300 mg doit être envisagée tout en surveillant étroitement leur tolérance (notamment surveillance des fonctions

rénales, hépatiques et des électrolytes sériques). Si cette dose est bien tolérée pendant plus de 2 semaines, une augmentation supplémentaire jusqu'à la dose de 450 mg pourrait être envisagée avec une surveillance étroite de la tolérance. La diminution de l'exposition à l'erlotinib pourrait également apparaître avec d'autres inducteurs tels que la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques ou le millepertuis (*hypericum perforatum*). La prudence est de rigueur lorsque ces principes actifs sont associés à l'erlotinib. Des traitements alternatifs faiblement inducteurs du CYP3A4 doivent être envisagés chaque fois que possible.

#### L'erlotinib et les anticoagulants coumariniques

Des interactions avec des dérivés coumariniques, notamment la warfarine, ayant conduit à une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et à des hémorragies, dans certains cas fatales, ont été rapportées chez des patients recevant Tarceva. Chez les patients conjointement traités par un dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

#### L'erlotinib et les statines

L'association de Tarceva avec une statine peut augmenter le risque de myopathie induite par les statines (y compris rhabdomyolyse), qui a été rarement observée.

#### L'erlotinib et les fumeurs

Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique ont montrés une diminution significative de l'aire sous la courbe ( $AUC_{inf}$ ), de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et de la concentration plasmatique à 24 heures respectivement d'un facteur de 2,8, 1,5, et 9 après l'administration de Tarceva chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs (voir rubrique 5.2). Par conséquent, les patients continuant à fumer devront être encouragés à arrêter le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva, compte-tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib. L'effet clinique de cette diminution d'exposition n'a pas été évalué de façon formelle mais est probablement cliniquement significatif.

#### L'erlotinib et les inhibiteurs de la glycoprotéine-P

L'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine-P. L'administration concomitante des inhibiteurs de la glycoprotéine-P tels que la ciclosporine et le vérapamil, peut conduire à une altération de la distribution et/ou de l'élimination de l'erlotinib. Les conséquences de cette interaction, par exemple au niveau de la toxicité pour le SNC, n'ont pas été établies. Une attention particulière doit être exercée dans de telles situations.

#### L'erlotinib et les médicaments qui modifient le pH

L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. La co-administration de l'erlotinib à l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib respectivement de 46% et 61%. Il n'y avait pas de modification du  $T_{max}$  ou de la demi-vie. L'administration concomitante de Tarceva à 300 mg de ranitidine, un antagoniste du récepteur H<sub>2</sub>, a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib respectivement de 33% et 54%. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa co-administration à de tels produits, ne compense probablement pas la diminution de son exposition. Cependant, lorsque Tarceva administré de façon espacée, 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de ranitidine 150 mg deux fois par jour a été dosé, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib ont seulement diminués respectivement de 15% et 17%. L'effet des antiacides sur l'absorption de l'erlotinib n'a pas été étudié, mais l'absorption peut être altérée, conduisant à une diminution des taux plasmatiques. En résumé, l'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva. Si l'utilisation de la ranitidine est envisagée, elle doit l'être de façon espacée ; par ex. Tarceva doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine.

### L'erlotinib et la gemcitabine

Dans une étude de phase Ib, il n'y a eu aucun effet significatif de la gemcitabine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib ni de l'erlotinib sur ceux de la gemcitabine.

### L'erlotinib et le carboplatine/paclitaxel

L'erlotinib augmente les concentrations en sel de platine. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante de l'erlotinib au carboplatine et au paclitaxel a conduit à une augmentation de 10,6 % de l'ASC<sub>0-48</sub> du sel de platine total. Bien que statistiquement significative, l'importance de cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. En pratique clinique, d'autres facteurs associés peuvent conduire à une augmentation de l'exposition au carboplatine comme une altération de la fonction rénale. Il n'y a pas eu d'effets significatifs du carboplatine ou du paclitaxel sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib.

### L'erlotinib et la capécitabine

La capécitabine peut augmenter les concentrations de l'erlotinib. Lorsque l'erlotinib a été associé à la capécitabine, il y a eu une augmentation significative de l'ASC de l'erlotinib et une augmentation limitée de la C<sub>max</sub> par rapport aux valeurs observées dans une autre étude dans laquelle l'erlotinib a été administré seul. Il n'y a pas eu d'effets significatifs de l'erlotinib sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine.

### L'erlotinib et les inhibiteurs du protéasome

Compte tenu de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du protéasome, y compris le bortezomib, pourraient avoir une influence sur l'effet des inhibiteurs de l'EGFR, notamment l'erlotinib. Cette influence est étayée par des données cliniques limitées et des études précliniques montrant une dégradation de l'EGFR par le protéasome.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ou de parturition anormale. Cependant, un effet indésirable sur la grossesse ne peut être exclu car des études réalisées chez le rat et le lapin ont montré une létalité embryo-fœtale augmentée (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à éviter une grossesse pendant le traitement par Tarceva. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant au moins les 2 semaines qui suivent la fin de celui-ci. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque pris pour le fœtus.

### Allaitement

En l'absence de données sur l'excrétion de l'erlotinib dans le lait maternel et en raison des dangers potentiels pour le nourrisson, l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par Tarceva.

### Fécondité

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de trouble de la fécondité. Cependant, un effet indésirable sur la fécondité ne peut être exclu car les études réalisées chez l'animal ont montré des effets sur les paramètres de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, le traitement par l'erlotinib n'est pas associé à une altération des fonctions supérieures.



## 4.8 Effets indésirables

### Cancer bronchique non à petites cellules (Tarceva en monothérapie):

Dans une étude randomisée en double aveugle (BR.21 : Tarceva en deuxième ligne de traitement), les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées (75%) et des diarrhées (54%). La plupart ont été de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3/4 sont survenues chez respectivement 9% et 6% des patients traités par Tarceva et ont conduit à des sorties d'étude chez 1% des patients. Une réduction de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 6% et 1% des patients. Dans l'étude BR.21, le délai moyen de survenue des éruptions cutanées a été de 8 jours et celui des diarrhées de 12 jours.

De manière générale, l'éruption cutanée se manifeste comme un érythème léger à modéré et une éruption papulopustuleuse, qui peut survenir ou s'aggraver au niveau des zones photo-exposées. Pour les patients qui s'exposent au soleil, des vêtements protecteurs, et l'usage d'écran solaire (par exemple filtre minéral) peuvent être recommandés.

Les effets indésirables survenus plus fréquemment ( $\geq 3\%$ ) dans le groupe Tarceva que dans le groupe placebo dans l'étude pivot BR.21 et chez au moins 10% des patients du groupe Tarceva sont résumés par grade NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 1.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ) y compris les cas isolés.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 1: Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude BR.21

Grade NCI-CTC	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	40	22	96	36	22
<i>Infections et infestations</i>						
Infection*	24	4	0	15	2	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Affections oculaires</i>						
Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	0
Conjonctivite	12	<1	0	2	<1	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Dyspnée	41	17	11	35	15	11
Toux	33	4	0	29	2	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhées**	54	6	<1	18	<1	0
Nausées	33	3	0	24	2	0
Vomissements	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Douleurs abdominales	11	2	<1	7	1	<1
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Eruption***	75	8	<1	17	0	0
Prurit	13	<1	0	5	0	0
Sècheresse cutanée	12	0	0	4	0	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
Asthénie	52	14	4	45	16	4

\*Les infections sévères, avec ou sans neutropénie ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

\*\*Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

\*\*\*Eruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

Dans deux autres études de phase III randomisées en double aveugle contrôlées versus placebo B018192 (SATURN) et BO25460 (IUNO), Tarceva était administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie. Ces études réalisées chez un total de 1532 patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine, n'ont pas montré de nouveaux signaux de sécurité.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans les études B018192 et BO25460 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (voir Tableau 2). Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée dans chacune de ces études. Dans l'étude B018192, Tarceva a été arrêté en raison d'éruptions cutanées et de diarrhées chez 1% et < 1% des patients respectivement alors que dans l'étude BO25460, aucune sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées n'est survenue. Une modification (arrêts ou réductions) de la posologie a été nécessaire en raison d'une

éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 8,3% et 3% des patients dans l'étude BO18192 et chez respectivement 5,6% et 2,8% des patients, dans l'étude BO25460.

Tableau 2 : Effets indésirables les plus fréquents dans les études BO18192 (SATURN) et BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva n=433	Placebo n=445	Tarceva n=322	Placebo n=319
	%	%	%	%
Eruptions cutanées, tous grades	49,2	5,8	39,4	10,0
Grade 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrhées, tous grades	20,3	4,5	24,2	4,4
Grade 3	1,8	0	2,5	0,3

\*Analyse de la tolérance dans la population

Dans une étude de phase III, ML20650, randomisée en ouvert menée chez 154 patients traités par Tarceva en première ligne de traitement chez des patients ayant un CBNPC et présentant des mutations activatrices de l'EGFR, la tolérance a été évaluée chez 75 patients ; aucun nouveau signal de tolérance n'a été observé.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans l'étude ML20650 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (tout grade, respectivement 80% et 57%), la plupart étaient de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3 sont survenues chez respectivement 9% et 4% des patients. Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée. Une sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées est survenue chez 1% des patients. Une modification (arrêt ou réduction) de la posologie en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée a été nécessaire chez respectivement 11% et 7% des patients.

#### Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine):

Les effets indésirables les plus fréquents dans l'étude pivot PA.3, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas qui recevaient Tarceva 100 mg associé à la gemcitabine, ont été l'asthénie, les éruptions cutanées et les diarrhées. Dans le groupe Tarceva plus gemcitabine, les éruptions cutanées et les diarrhées de grade 3/4 ont chacune été rapportées chez 5% des patients. Les délais médians de survenue des éruptions cutanées et des diarrhées étaient respectivement de 10 et 15 jours. Les éruptions cutanées et les diarrhées ont chacune conduit à une réduction de la dose chez 2% des patients et à une sortie d'étude allant jusqu'à 1% des patients qui recevaient Tarceva plus gemcitabine.

Dans l'étude pivot PA.3, les effets indésirables survenus plus fréquemment ( $\geq 3\%$ ) dans le groupe traité par Tarceva 100 mg plus gemcitabine que dans le groupe placebo plus gemcitabine et chez au moins 10% des patients du groupe Tarceva 100 mg plus gemcitabine sont résumés par grades NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 3.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ) y compris les cas isolés.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 3: Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude PA.3 (cohorte 100 mg)

Grade NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
<b>Terme préféré MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	48	22	97	48	16
<i>Infections et infestations</i>						
Infection*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Perte de poids	39	2	0	29	<1	0
<i>Affections Psychiatriques</i>						
Dépression	19	2	0	14	<1	0
<i>Affections du système nerveux</i>						
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
Céphalées	15	<1	0	10	0	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Toux	16	0	0	11	0	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhées**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Eruption cutanée***	69	5	0	30	1	0
Alopécie	14	0	0	11	0	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
	73	14	2	70	13	2
Asthénie	36	3	0	30	4	0
Pyréxie	12	0	0	9	0	0
Frissons						

\*Les infections sévères, avec ou sans neutropénie, ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

\*\*Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

\*\*\*Eruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

#### Autres observations:

L'évaluation de la tolérance de Tarceva est basée sur les données obtenues chez plus de 1500 patients ayant reçu au moins une dose de 150 mg de Tarceva en monothérapie ainsi que chez plus de 300 patients ayant reçu Tarceva 100 ou 150 mg en association à la gemcitabine.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients ayant reçu Tarceva en monothérapie ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables très fréquents observés dans les études BR.21 et PA.3 sont présentés dans les tableaux 1 et 3 et les autres effets indésirables dont ceux observés dans les autres études sont résumés dans le tableau 4.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 4: Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence :

Classe de système d'organe	Très fréquents (≥1/10)	Fréquents (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents (≥1/1 000 à <1/100)	Rares (≥1/10 000, <1/1 000)	Très rares (<1/10 000)
Affections oculaires		-Kératite -Conjonctivite <sup>1</sup>	-Modifications des cils <sup>2</sup>		-Perforations de la cornée -Ulcérations de la cornée - Uvéite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		-Epistaxis	-Affections Pulmonaires Interstitielles (API) <sup>3</sup>		
Affections gastro-intestinales	-Diarrhées <sup>7</sup>	-Hémorragies gastro-intestinales <sup>4,7</sup>	-Perforations gastro-intestinales <sup>7</sup>		
Affections hépatobiliaires	-Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques <sup>5</sup>			-Insuffisance hépatique <sup>6</sup>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		-Alopécie -Sécheresse cutanée <sup>1</sup> -Paronychie -Folliculite -Acné/Dermatite acnéiforme -Fissures de la peau	-Hirsutisme -Modification des sourcils -Ongles cassants et perte des ongles -Réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation	-Syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire	-Des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) <sup>7</sup>
Affections du rein et des voies urinaires		-Insuffisance rénale <sup>1</sup>	-Néphrite <sup>1</sup> -Protéinurie <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Dans l'étude PA.3.

<sup>2</sup> Dont cils incarnés, pousse et épaissement excessif des cils.

<sup>3</sup> Dont certaines fatales, chez des patients traités par Tarceva pour un CBNPC ou pour d'autres tumeurs solides à un stade avancé (voir rubrique 4.4). Une incidence plus élevée a été observée chez les patients au Japon (voir rubrique 4.4).

<sup>4</sup> Dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine (voir rubrique 4.5) ou d'AINS.

<sup>5</sup> Dont des augmentations de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine. Ces anomalies ont été le plus souvent d'intensité légère ou modérée de survenue transitoire ou associées à des métastases hépatiques.

<sup>6</sup> Certains cas ont été fatals. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés (voir rubrique 4.4).

<sup>7</sup> Certains cas ont été fatals (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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

#### Symptômes

Des doses uniques de Tarceva par voie orale allant jusqu'à 1 000 mg d'erlotinib chez des volontaires sains et jusqu'à 1 600 mg chez des patients atteints d'un cancer ont été bien tolérées. L'administration d'une dose de 200 mg deux fois par jour a été mal tolérée par des volontaires sains au bout de seulement quelques jours de traitement. Les données issues de ces études indiquent que des effets indésirables sévères tels que diarrhées, éruptions cutanées et, possiblement augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques pourraient survenir au-delà de la dose recommandée.

#### Prise en charge d'un surdosage

En cas de suspicion de surdosage, l'administration de Tarceva doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase, code ATC: L01XE03

#### Mécanisme d'action

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) également connu comme HER1). L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface de cellules normales et cancéreuses. Dans des modèles non cliniques, l'inhibition de la phosphotyrosine de l'EGFR résulte en un arrêt de la prolifération et/ou à une mort cellulaire.

Des mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive des voies de signalisation anti-apoptotique et de la prolifération. La puissante efficacité de l'erlotinib sur le blocage de la signalisation médiée par EGFR dans ces tumeurs arborant des mutations positives de l'EGFR est attribuée à la liaison étroite de l'erlotinib au site de liaison de l'ATP dans le domaine de la kinase mutée de l'EGFR. En raison du blocage en aval de la signalisation, la prolifération des cellules est arrêtée, et la mort cellulaire est induite par la voie intrinsèque de l'apoptose. La régression de la tumeur est observée dans des modèles de souris où l'expression de ces mutations activatrices de l'EGFR est renforcée.

#### Efficacité clinique

- Traitement en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité de Tarceva en première ligne de traitement des patients ayant un CBNPC présentant des mutations activatrices de l'EGFR a été démontrée dans un essai de phase III, randomisé, en ouvert (ML20650, EURTAC). Cette étude a été conduite chez des patients caucasiens atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) qui n'avaient reçu précédemment ni chimiothérapie ni traitement anticancéreux systémique pour leur maladie localement avancée et qui présentaient des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21). Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou chimiothérapie à base de doublet de sel de platine.

Le critère principal était la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS) évaluée par l'investigateur. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par l'investigateur dans l'essai ML20650 (EURTAC) (cut-off d'avril 2012)**

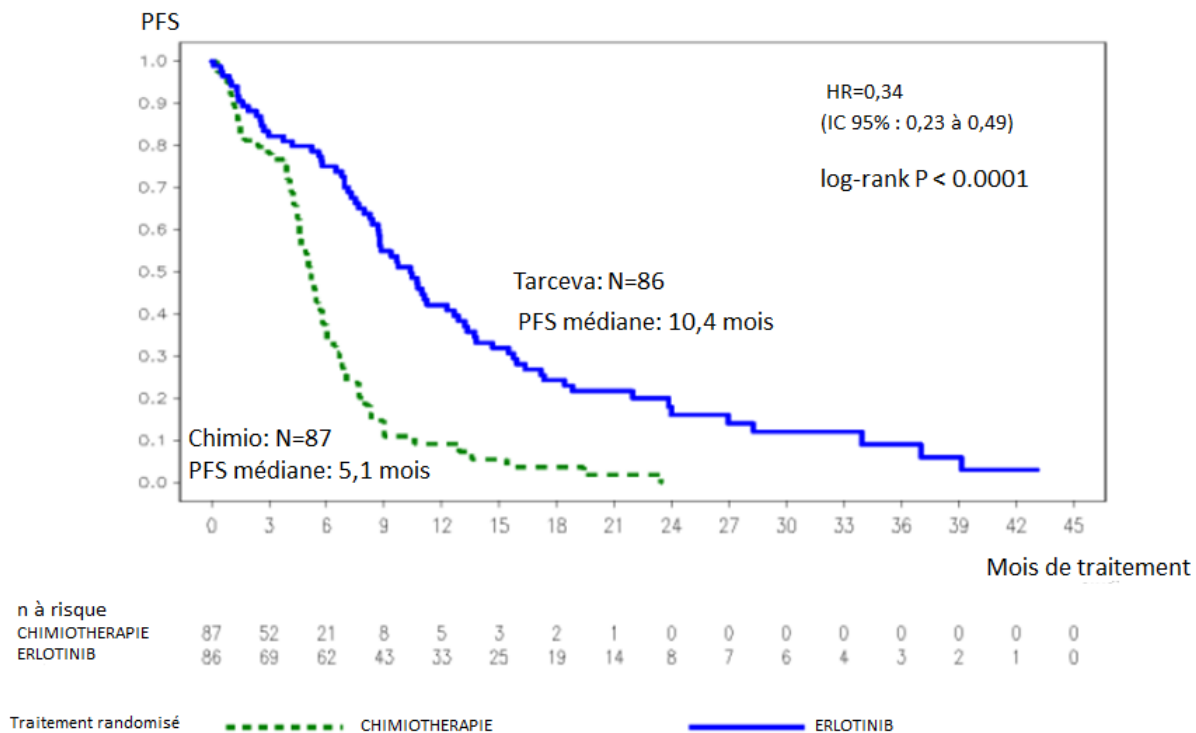


Tableau 5: Résultats d'efficacité de Tarceva versus chimiothérapie de l'essai ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chimio- thérapie	Hazard Ratio (IC 95%)	Valeur du p
Analyse intermédiaire planifiée (OS à 35% de maturité) (n=153)  Date de Cut-off : Août 2010		n=77	n=76		
	Critère d'évaluation primaire : Survie sans progression (PFS, médiane en mois)* Évaluée par l'investigateur **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Revue indépendante **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Meilleur taux de réponse globale (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	OS (mois)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analyse exploratoire (OS à 40 % de maturité) (n=173)  Cut-off date: Janvier 2011		n=86	n=87		
	PFS (médiane en mois), Évaluée par l'investigateur	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Meilleur taux de réponse globale (RC/RP)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (mois)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Analyse actualisée (OS à 62 % de maturité) (n=173)  Cut-off date: Avril 2012		n=86	n=87		
	PFS (médiane en mois)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mois)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

RC= réponse complète; RP = réponse partielle

\* Une diminution de 58 % du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée.

\*\* Le taux de concordance entre l'évaluation de l'investigateur et celle du comité de revue indépendant était de 70%.

\*\*\* Un taux élevé de cross-over a été observé avec 82 % des patients du bras traité par chimiothérapie ayant reçu ultérieurement un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR, et tous ces patients excepté deux ayant reçu Tarceva.

#### - Traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité et la tolérance de Tarceva dans le traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie ont été étudiées dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo (B018192, SATURN). Cette étude a été conduite chez 889 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de doublet de sel de platine. Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS) chez tous les patients. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. Les patients ayant un indice de performance ECOG PS>1, des co-morbidités hépatiques ou rénales significatives, n'étaient pas inclus dans l'étude.

Dans cette étude, l'ensemble de la population a montré un bénéfice pour le critère d'évaluation principal qui était la PFS (risque relatif (Hazard Ratio : HR)=0,71 p<0,0001) et pour le critère d'évaluation secondaire qui était la survie globale (overall survival : OS) (HR=0,81 p=0,0088). Cependant, le plus large bénéfice a été observé dans une analyse exploratoire prédéfinie chez des patients avec mutations activatrices de l'EGFR (n=49) en traduisant un bénéfice substantiel pour la PFS (HR=0,10; IC 95%; 0,04 à 0,25; p<0,0001) et pour la survie globale avec un HR qui était de 0,83 (IC 95%; 0,34 à 2,02). 67% des patients du sous-groupe placebo avec la mutation EGFR positive ont reçu en seconde (ou plus tardive) ligne de traitement EGFR-TKIs.



L'étude BO25460 (IUNO) a été menée chez 643 patients atteints d'un CBNPC avancé sans mutation activatrice de l'EGFR de la tumeur (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21) et qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine.

L'objectif de l'étude était de comparer la survie globale d'une thérapie par erlotinib en première ligne de traitement de maintenance versus erlotinib administré au moment de la progression de la maladie. L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. La survie globale de Tarceva en première ligne de traitement de maintenance n'était pas supérieure au traitement Tarceva en seconde ligne de traitement chez les patients sans mutation activatrice de l'EGFR de la tumeur (HR=1,02; IC 95%; 0,85 à 1,22; p=0,82). Le critère d'évaluation secondaire PFS n'a pas montré de différence entre Tarceva et placebo en traitement de maintenance (HR=0,94; IC 95%; 0,80 à 1,11; p=0,48). Sur la base des données de l'étude BO25460 (IUNO), l'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée en première ligne de traitement de maintenance chez les patients sans mutation activatrice de l'EGFR.

#### - Traitement du CBNPC après échec d'au moins un régime de chimiothérapie (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité et la tolérance de Tarceva en traitement de deuxième/troisième ligne ont été démontrées dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo (BR.21) chez 731 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Les patients ont été affectés par randomisation 2:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour. Les critères d'évaluation de l'étude étaient notamment la survie globale, la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS), le taux et la durée de réponse, le délai d'aggravation des symptômes liés au cancer du poumon (toux, dyspnée et douleurs), et la tolérance. Le critère principal de l'étude était la survie.

Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Environ deux tiers des patients étaient de sexe masculin et l'indice de performance initial (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG – performance status (PS)) était de 2 chez environ un tiers des patients et de 3 chez 9% des patients. Une chimiothérapie incluant un sel de platine avait été antérieurement administrée chez 93% des patients du groupe Tarceva et chez 92% des patients du groupe placebo, et respectivement 36% et 37% des patients avaient été traités par un taxane.

Le Risque Relatif (Hazard Ratio (HR)) ajusté de décès dans le groupe Tarceva par rapport au groupe placebo a été de 0,73 (IC95%: 0,60 à 0,87) (p=0,001). Le pourcentage de patients en vie à 12 mois a été de 31,2% dans le groupe Tarceva et de 21,5% dans le groupe placebo. La médiane de survie globale était de 6,7 mois dans le groupe Tarceva (IC95%: 5,5 à 7,8 mois) comparée à 4,7 mois dans le groupe placebo (IC95%: 4,1 à 6,3 mois).

L'effet sur la survie globale était exploré à travers différents sous-groupes de patients. Les effets de Tarceva sur la survie globale étaient similaires chez les patients dont l'ECOG –PS initial était de 2-3 (HR = 0,77 ; IC95%: 0,6-1,0) ou de 0-1 (HR = 0,73 ; IC95%: 0,6-0,9), les hommes (HR = 0,76 ; IC95%: 0,6-0,9) ou les femmes (HR = 0,80 ; IC95%: 0,6-1,1), les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,75 ; IC95%: 0,6-0,9) ou les patients plus âgés (HR = 0,79 ; IC95%: 0,6-1,0), les patients ayant reçu auparavant un seul traitement de chimiothérapie (HR = 0,76, IC95%: 0,6-1,0), ou plus de un traitement de chimiothérapie (HR = 0,75 ; IC95%: 0,6-1,0), les patients Caucasiens (HR=0,79 ; IC95%: 0,6-1,0) ou Asiatiques (HR = 0,61 ; IC95%: 0,4-1,0), les patients avec un adénocarcinome (HR= 0,71 ; IC95%: 0,6-0,9) ou un carcinome épidermoïde (HR = 0,67 ; IC95%: 0,5-0,9), mais pas chez les patients avec d'autres types histologiques (HR 1,04 ; IC95%: 0,7-1,5), les patients diagnostiqués au stade IV (HR = 0,92 ; IC95%: 0,7-1,2) ou diagnostiqué à un stade < IV (HR = 0,65 ; IC95%: 0,5-0,8). Le bénéfice d'erlotinib a été meilleur chez les patients n'ayant jamais fumé (HR survie: 0,42 ; IC95%: 0,28-0,64) comparé aux fumeurs ou anciens fumeurs (HR = 0,87 ; IC95%: 0,71-1,05).

Parmi les 45% de patients dont le statut d'expression EGFR était connu, le Hazard Ratio était de 0,68 (IC95%: 0,49-0,94) pour les patients avec des tumeurs EGFR-positif et de 0,93 (IC95%: 0,63-1,36) pour les patients avec des tumeurs EGFR-négatif (déterminé par IHC en utilisant le kit EGFR pharmaDx et définissant le statut EGFR-négatif comme taux inférieur à 10% des cellules tumorales colorées). Chez les 55% de patients restants, dont le statut d'expression EGFR était inconnu, le HR était de 0,77 (IC95%: 0,61- 0,98).

La survie médiane sans progression (PFS) était de 9,7 semaines dans le groupe Tarceva (IC95%: 8,4 à 12,4 semaines) comparée à 8,0 semaines dans le groupe placebo (IC 95%: 7,9 à 8,1 semaines).

Le taux de réponse objective selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) a été de 8,9% (IC95%: 6,4 à 12,0%) dans le groupe Tarceva.

Les 330 premiers patients ont été évalués de manière centralisée (taux de réponse: 6,2%) ; 401 patients ont été évalués par les investigateurs (taux de réponse: 11,2%).

La durée médiane de réponse a été de 34,3 semaines (allant de 9,7 à plus de 57,6 semaines). La proportion des patients ayant présenté une réponse complète ou partielle ou une stabilisation de la maladie a été de 44,0% dans le groupe Tarceva et de 27,5% dans le groupe placebo (p=0,004).

Un bénéfice en survie a été également observé chez les patients traités par Tarceva n'ayant pas présenté une réponse tumorale objective (selon les critères RECIST). Cela a été montré avec un HR de décès de 0,82 (IC95%: 0,68 à 0,99) chez les patients dont la meilleure réponse a été une stabilisation ou une progression de la maladie.

Tarceva a exercé un effet bénéfique en prolongeant significativement les délais d'aggravation de la toux, de la dyspnée et des douleurs comparativement au placebo.

#### Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine dans l'étude PA.3):

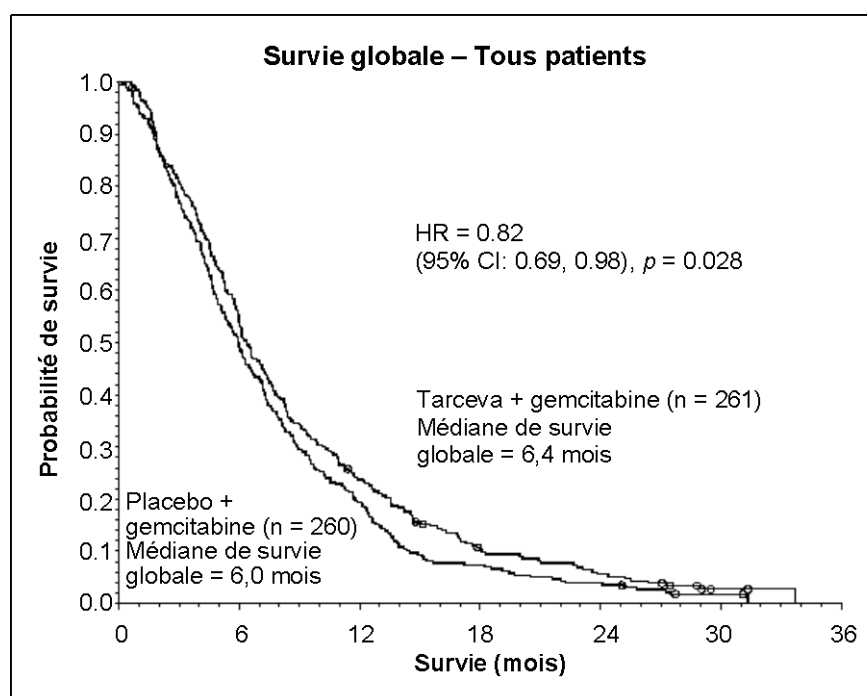
L'efficacité et la tolérance de Tarceva associé à la gemcitabine en traitement de première ligne ont été évaluées dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé, non résecable ou métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par Tarceva ou placebo une fois par jour en traitement continu plus gemcitabine IV (1000 mg/m<sup>2</sup>, Cycle 1 - jours 1, 8, 15, 22, 29, 36 et 43 d'un cycle de 8 semaines ; cycle 2 et cycles ultérieurs - jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 4 semaines [posologie et rythme d'administration de la gemcitabine approuvés dans le traitement du cancer du pancréas: voir le RCP de la gemcitabine]). Tarceva ou le placebo ont été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était la survie globale.

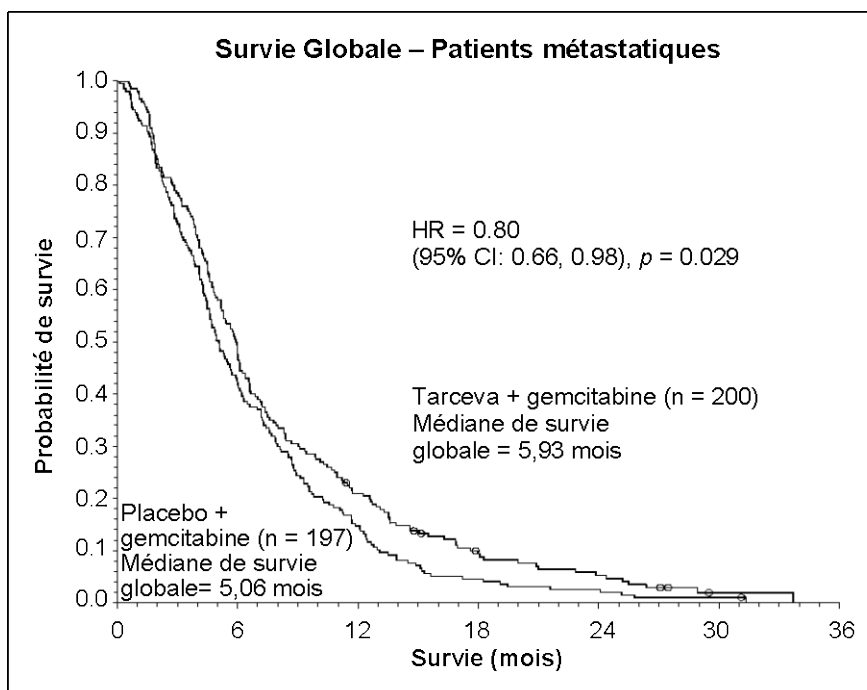
Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement, Tarceva 100 mg plus gemcitabine ou placebo plus gemcitabine, à l'exception d'une proportion légèrement plus élevée de femmes dans le groupe erlotinib/gemcitabine que dans le groupe placebo/gemcitabine:

<b>A l'inclusion</b>	<b>Tarceva</b>	<b>Placebo</b>
Femmes	51%	44%
Indice de performance ECOG (PS) = 0	31%	32%
Indice de performance ECOG (PS) = 1	51%	51%
Indice de performance ECOG (PS) = 2	17%	17%
Maladie métastatique à l'inclusion	77%	76%

La survie a été évaluée dans la population en intention de traiter sur la base des données obtenues lors du suivi de la survie. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (les résultats du groupe de patients métastatique et localement avancé proviennent d'une analyse exploratoire des sous-groupes).

Résultats	Tarceva (mois)	Placebo (mois)	$\Delta$ (mois)	IC du $\Delta$	HR	IC du HR	P
Population globale							
Médiane de survie globale	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Moyenne de survie globale	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Population métastatique							
Médiane de survie globale	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Moyenne de survie globale	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Population localement avancé							
Médiane de survie globale	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Moyenne de survie globale	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Dans une analyse post-hoc, les patients ayant un état clinique favorable à l'inclusion (faible intensité de douleur, bonne qualité de vie et bon indice de performance), peuvent tirer un meilleur bénéfice de Tarceva. Le bénéfice est principalement lié à la présence de douleur de faible intensité.

Dans une analyse post-hoc, les patients sous Tarceva ayant développé une éruption cutanée avaient une survie globale plus longue que les patients n'ayant pas développé d'éruption cutanée (médiane de survie globale 7,2 mois contre 5 mois, risque relatif HR: 0,61).

Quatre-vingt dix pourcent des patients sous Tarceva ont développé une éruption cutanée dans les 44 premiers jours. Le temps médian d'apparition de l'éruption cutanée était de 10 jours.

### Population Pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats des études conduites avec Tarceva dans tous les sous-groupes d'âge de la population pédiatrique dans les indications du cancer bronchique non à petites cellules et du cancer du pancréas (voir rubrique 4.2 pour information sur l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption:** Après administration orale, le pic de concentration plasmatique est obtenu après environ 4 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée à 59% dans une étude chez des volontaires sains. La prise d'aliments peut augmenter l'exposition après une prise orale.

**Distribution:** La valeur moyenne du volume apparent de distribution de l'erlotinib est de 232 litres. L'erlotinib diffuse dans les tissus tumoraux chez l'homme. Lors d'une étude menée chez 4 patients, dont 3 atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et 1 d'un cancer du larynx, recevant une dose orale quotidienne de 150 mg de Tarceva, des dosages effectués sur des prélèvements tumoraux obtenus par excision chirurgicale au 9<sup>ème</sup> jour de traitement ont indiqué des concentrations intra tumorales moyennes d'erlotinib de 1,185 ng/g de tissu, ce qui correspond en moyenne à 63% (intervalle: 5 – 161%) des concentrations plasmatiques maximales observées à l'état d'équilibre. Les principaux métabolites actifs étaient présents dans la tumeur à une concentration moyenne de 160 ng/g de tissu, soit globalement en moyenne 113% (intervalle: 88 – 130%) des concentrations plasmatiques maximales déterminées à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95%. L'erlotinib se lie à l'albumine sérique et à l'alpha-1 glycoprotéine acide ( $\alpha$ 1GPA).

Biotransformation : L'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2. Le métabolisme extra hépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib.

Trois voies métaboliques principales ont été identifiées: 1) O-déméthylation d'une ou des deux chaînes latérales, suivie d'une oxydation en acides carboxyliques; 2) oxydation du groupement acétylène suivie d'une hydrolyse en acide arylcarboxylique et 3) hydroxylation aromatique du groupement phénylacétylène. Des dosages *in vitro* et des études de modèles tumoraux *in vivo* ont montré que les principaux métabolites de l'erlotinib, OSI-420 et OSI-413, produits par O-déméthylation de l'une ou l'autre des chaînes latérales exerçaient une activité similaire à celle de l'erlotinib. Ils sont présents dans le plasma à des concentrations inférieures à 10% de celles de l'erlotinib et leurs paramètres pharmacocinétiques sont similaires à ce dernier.

Elimination: L'erlotinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces (>90%), l'élimination rénale ne représentant qu'une faible proportion (environ 9%) d'une dose administrée par voie orale. Moins de 2% de la dose administrée oralement sont excrétés sous forme inchangée. Une analyse pharmacocinétique à l'échelon d'une population de 591 patients recevant Tarceva en monothérapie a montré une clairance moyenne apparente de 4,47 l/h et une demi-vie médiane de 36,2 heures. De ce fait, le délai d'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques devrait être voisin de 7-8 jours.

#### Pharmacocinétique dans des populations particulières:

En se basant sur les analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation significative entre la clairance apparente prévue et l'âge, le poids, le sexe et l'origine ethnique des patients n'a été observée. Les facteurs liés au patient et corrélés aux paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib sont la bilirubinémie totale, la concentration en  $\alpha$ -1GPA et être fumeur. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en  $\alpha$ -1GPA ont été associées à une diminution de la clairance de l'erlotinib. La signification clinique de ces différences n'est pas claire. Toutefois, la clairance de l'erlotinib a été augmentée chez les fumeurs. Ceci a été confirmé par une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains non fumeurs ou fumeurs actifs traités par une dose orale unique de 150 mg d'erlotinib. La moyenne géométrique de la  $C_{max}$  était de 1056 ng/mL chez les non fumeurs et 689 ng/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de fumeurs à non fumeurs de 65,2 % (IC95%: 44,3 à 95,9,  $p=0,031$ ). La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-inf}$  était de 18726 ng•h/mL chez les non fumeurs et 6718 ng•h/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de 35,9 % (IC95%: 23,7 à 54,3,  $p<0,0001$ ). La moyenne géométrique de la  $C_{24h}$  était de 288 ng/mL chez les non fumeurs et 34,8 ng/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de 12,1 % (IC95%: 4,82 à 30,2,  $p=0,0001$ ).

Dans l'étude pivotale de phase III dans le CBNPC, les fumeurs actifs ont atteint l'état d'équilibre de l'erlotinib à une concentration plasmatique de 0,65  $\mu$ g/ml ( $n=16$ ) ce qui correspond à une concentration environ 2 fois inférieure à celle d'anciens fumeurs ou ceux qui n'ont jamais fumés (1,28  $\mu$ g/ml,  $n=108$ ). Cet effet était accompagné par une augmentation de 24% de la clairance plasmatique apparente de l'erlotinib. Dans une étude de phase I d'escalade de dose dans le CBNPC chez les patients fumeurs actifs, les analyses pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont montré une augmentation dose dépendante de l'aire sous la courbe de l'erlotinib lorsque la posologie de Tarceva était augmentée de 150 mg à la dose maximale tolérée de 300 mg. Dans cette étude, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques à une posologie de 300 mg chez les fumeurs actifs était de 1,22  $\mu$ g/ml ( $n=17$ ).

Du fait des résultats des études de pharmacocinétique lors du traitement par Tarceva, les patients fumeurs devront être encouragés à arrêter, compte tenu de la réduction possible des concentrations plasmatiques d'erlotinib.

Sur la base de l'étude de pharmacocinétique de population, il apparaît que la présence d'un opioïde augmente l'exposition d'environ 11%.

Une seconde analyse de pharmacocinétique de population a été menée et a intégré des données sur l'erlotinib obtenues chez 204 patients atteints d'un cancer du pancréas ayant reçu l'erlotinib en association à la gemcitabine. Cette analyse a démontré que les covariables influençant la clairance de l'erlotinib chez les patients inclus dans l'étude menée dans le cancer du pancréas étaient similaires à celles observées lors de l'analyse pharmacocinétique précédente en monothérapie. Aucun nouvel effet de covariance n'a été identifié. L'administration conjointe de la gemcitabine ne modifie pas la clairance plasmatique de l'erlotinib.

Population pédiatrique: Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie..

Population âgée: Aucune étude n'a été spécifiquement menée chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique: L'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Chez les patients ayant des tumeurs solides et une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), la moyenne géométrique de l'ASC<sub>0-t</sub> et la C<sub>max</sub> de l'erlotinib étaient respectivement de 27000 ng•h/ml et 805 ng/ml comparées à 29300 ng•h/ml et 1090 ng/ml chez les patients ayant une fonction hépatique adéquate y compris ceux ayant un cancer primitif du foie ou des métastases hépatiques. Bien que la différence sur la C<sub>max</sub> était statistiquement significative, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucune donnée n'est disponible quant à l'influence de troubles fonctionnels hépatiques sévères sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, l'augmentation des concentrations sériques en bilirubine totale était associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib.

Insuffisance rénale: L'erlotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale. Moins de 9% d'une dose unique sont éliminés dans les urines. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation cliniquement significative n'a été observée entre la clairance de l'erlotinib et la clairance de la créatinine. Mais, il n'y a pas de données disponibles chez les patients ayant une clairance de la créatinine <15 ml/min.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les effets d'une administration chronique observés chez au moins une espèce animale ou lors d'une étude chez l'animal ont été notamment cornéens (atrophie, ulcération), cutanés (dégénérescence folliculaires et inflammation, rougeur et alopecie), ovariens (atrophie), hépatiques (nécrose du foie), rénaux (nécrose papillaire et dilatation tubulaire) et du tractus gastro-intestinal (retard de la vidange gastrique et diarrhée). Il a été observé une diminution des paramètres érythrocytaires et une augmentation des leucocytes, principalement des neutrophiles. Des élévations des concentrations en ALAT et ASAT et de la bilirubinémie ont été observées et reliées au traitement. Ces résultats ont été observés à des expositions bien inférieures à celles cliniquement significatives.

Du fait de son mode d'action, l'erlotinib a un potentiel tératogène. Des données issues d'études de la toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin, à des doses voisines de la dose maximale tolérée (DMT) et/ou toxiques pour les mères, ont reporté une toxicité de reproduction (embryotoxicité chez les rats, résorption embryonnaire et foetotoxicité chez les lapins) et une toxicité de développement (diminution de la croissance et de la survie chez les jeunes rats), mais n'ont révélé aucun signe de tératogénicité ou d'altération de la fertilité. Ces résultats ont été observés à des expositions cliniquement significatives.

Les études de génotoxicité conventionnelles menées avec l'erlotinib se sont révélées négatives. Des études de carcinogénicité de 2 ans réalisées chez des rats et des souris à des niveaux d'exposition supérieurs au niveau d'exposition thérapeutique humain (respectivement, jusqu'à 2 fois et 10 fois supérieurs en se basant sur la C<sub>max</sub> et/ou l'ASC) ont été négatives.

Une réaction cutanée phototoxique modérée a été observée chez les rats après irradiation par les UV.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé:*

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460)

Carboxyméthylamidon sodique Type A

Laurylsulfate de sodium

Stéarate de magnésium (E470 b)

*Pelliculage du comprimé:*

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Hypromellose (E464)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée PVC/aluminium contenant 30 comprimés.

### **6.6 Précautions particulières pour l'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Royaume Uni

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/05/311/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 septembre 2005

Date du dernier renouvellement : 2 juillet 2010

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA)

<http://www.ema.europa.eu>



## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 100 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 100 mg d'erlotinib (sous forme de chlorhydrate d'erlotinib).

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 69,21 mg de lactose sous forme monohydratée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé blanc à jaunâtre, rond, biconvexe avec gravure « T 100 » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC):

Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

Tarceva est également indiqué dans le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération.

Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur (déterminée par IHC) était négative (voir rubrique 5.1).

#### Cancer du pancréas:

Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tarceva doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

### Patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules:

La recherche de mutation de l'EGFR doit être effectuée avant l'initiation du traitement par Tarceva chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas préalablement reçu de traitement par chimiothérapie.

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

### Patients atteints d'un cancer du pancréas:

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas, en association à la gemcitabine (voir le résumé des caractéristiques de la gemcitabine dans le cancer du pancréas)

Chez les patients qui ne développent pas d'éruptions cutanées dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par Tarceva doit être réévaluée (voir rubrique 5.1).

Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50 mg (voir rubrique 4.4).

Tarceva est disponible en dosages de 25 mg, 100 mg et 150 mg.

L'administration conjointe de substrats et de modulateurs du CYP3A4 peut nécessiter une adaptation de la dose (voir rubrique 4.5).

Insuffisants hépatiques: L'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Bien que l'exposition à l'erlotinib était similaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique adéquate, Tarceva devra être utilisé avec précautions chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Une réduction de la posologie ou une interruption de Tarceva devrait être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables graves. La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un trouble hépatique sévère (ASAT/SGOT et ALAT/SGPT > 5 fois la limite supérieure de la normale). L'utilisation de Tarceva chez les patients ayant un trouble hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (créatinémie >1,5 fois la limite supérieure de la normale). Sur la base des données de pharmacocinétique, aucune adaptation de la posologie ne semble nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été établies chez des patients âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Tarceva en pédiatrie n'est pas recommandée.

Fumeurs: Il a été montré que le tabagisme réduit l'exposition à l'erlotinib de 50-60 %. La dose maximale tolérée de Tarceva chez les patients ayant un CBNPC et qui fument des cigarettes est de 300 mg. L'efficacité et la tolérance à long terme d'une posologie plus élevée que la posologie initiale recommandée n'ont pas été établis chez les patients qui continuent à fumer des cigarettes (voir rubriques 4.5 et 5.2). Par conséquent, les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'erlotinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Evaluation du statut de la mutation de l'EGFR

Lors de l'évaluation du statut de la mutation de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs et les faux positifs.

##### Fumeurs

Les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. Le degré de réduction est probablement cliniquement significatif (voir rubrique 4.5).

##### Affections pulmonaires interstitielles

Peu fréquemment, des événements à type d'affections pulmonaires interstitielles (API), dont certains fatals, ont été décrits chez des patients traités par Tarceva pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), un cancer du pancréas ou d'autres tumeurs solides à un stade avancé. Au cours de l'étude pivot BR.21 dans le CBNPC, l'incidence des cas d'API (0,8%) a été identique dans les groupes Tarceva et placebo. Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés dans le CBNPC (excluant les études de phase I et de phase II monobras en raison de l'absence de groupes contrôles), l'incidence des événements à type d'API était de 0,9% sous Tarceva comparée à 0,4% chez les patients dans les bras contrôles. Lors de l'étude menée dans le cancer du pancréas en association à la gemcitabine, l'incidence des événements à type d'API était de 2,5 % dans le groupe Tarceva plus gemcitabine contre 0,4 % dans le groupe gemcitabine plus placebo. Chez les patients avec suspicion d'événements à type d'API, les diagnostics reportés incluaient notamment: pneumopathie inflammatoire, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumonie interstitielle, affection pulmonaire interstitielle, bronchiolite obstructive, fibrose pulmonaire, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), alvéolite inflammatoire et infiltration pulmonaire. Les symptômes sont survenus quelques jours voire plusieurs mois après l'instauration du traitement par Tarceva. La plupart des cas ont été associés à des facteurs confondants ou favorisant tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires. Une incidence plus élevée d'API (environ 5% avec un taux de mortalité de 1,5%) est observée chez les patients des études conduites au Japon.

Chez les patients qui présentent de manière inexplicée de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par Tarceva doit être interrompu dans l'attente d'explorations diagnostiques. Les patients traités par erlotinib associé à la gemcitabine doivent être étroitement surveillés quant à la possibilité de développer un événement à type d'API. En cas de diagnostic d'API, le traitement par Tarceva doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré si nécessaire (voir rubrique 4.8).

##### Diarrhées, déshydratation, déséquilibre des électrolytes et insuffisance rénale

Des cas de diarrhée (dont de très rares cas fatals) sont survenus chez environ 50% des patients traités par Tarceva; les formes modérées ou sévères doivent être traitées, par exemple, par le lopéramide. Une réduction de la posologie peut parfois être nécessaire. Dans les études cliniques, les doses étaient réduites par paliers de 50 mg. Les réductions de doses par paliers de 25 mg n'ont pas été étudiées. En cas de déshydratation associée à des diarrhées, à des nausées, à une anorexie ou à des vomissements sévères et persistants, le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures adaptées de réhydratation doivent être instaurées (voir rubrique 4.8). De rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés. Certains cas étaient secondaires à une déshydratation sévère due à des diarrhées, des vomissements et/ou une anorexie, alors que d'autres cas étaient liés à une chimiothérapie concomitante. Dans les cas de diarrhées sévères ou persistantes, ou conduisant à une déshydratation, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques aggravants (en particulier en cas de chimiothérapie concomitante et d'autres traitements, symptômes ou pathologies ou autres facteurs prédisposants dont l'âge), le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures appropriées de réhydratation intensive du patient par voie intraveineuse doivent être mises en oeuvre. De plus la fonction rénale et les électrolytes sériques, incluant la kaliémie, doivent être surveillés chez les patients à risque de déshydratation.

### Hépatite, insuffisance hépatique

De rares cas d'insuffisance hépatique (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés au cours du traitement par Tarceva. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés. Par conséquent, chez ces patients, des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés. L'administration de Tarceva doit être interrompue en cas de modifications importantes de la fonction hépatique (voir rubrique 4.8). Tarceva n'est pas recommandé chez les patients ayant un trouble hépatique sévère.

### Perforation gastro-intestinale

Les patients recevant Tarceva ont un risque augmenté de perforation gastro-intestinale, qui a été peu fréquemment observée (dont certains cas ont été fatals). Les patients recevant de façon concomitante des agents anti-angiogéniques, des corticostéroïdes, des AINS, et/ou une chimiothérapie à base de taxane, ou un antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou de diverticulose ont un risque augmenté. Tarceva doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.8).

### Lésions bulleuses et exfoliatives

Des cas de lésions bulleuses, phlycténulaires et exfoliatives ont été rapportés, y compris de très rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui dans certains cas ont été fatals (voir rubrique 4.8). Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des lésions bulleuses ou exfoliatives sévères. Les patients présentant des lésions bulleuses et exfoliatives doivent être explorés à la recherche d'une infection cutanée et traités selon les recommandations locales.

### Affections oculaires

Les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs d'une kératite aiguë ou d'une kératite s'aggravant tels que, inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcérée est confirmé, le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Tarceva doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcérée ou sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération. De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva (voir rubrique 4.8).

### Interactions avec d'autres médicaments

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'efficacité de l'erlotinib tandis que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter sa toxicité. La prise concomitante de ce type de molécules doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### Autres interactions

L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes H2 et les antiacides, peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa co-administration à de tels produits ne compense probablement pas la diminution de son exposition. L'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Les effets de l'administration concomitante de l'erlotinib à des antagonistes H2 et à des antiacides ne sont pas connus; cependant, une diminution de la biodisponibilité est probable. Par conséquent, l'administration concomitante de ces associations doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva.

Les comprimés contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

##### L'erlotinib et les autres substrats de CYP

*In vitro* l'erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 et un inhibiteur modéré des CYP3A4 et CYP2C8, ainsi qu'un inhibiteur puissant de la glucuroconjugaison par l'UGT1A.

Du fait de la très faible expression du CYP1A1 dans les tissus humains, la pertinence physiologique d'une forte inhibition du CYP1A1 n'est pas connue.

Lors de la co-administration de l'erlotinib à la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré du CYP1A2, l'aire sous la courbe (ASC) de l'erlotinib a augmentée significativement de 39 % tandis qu'aucun changement significatif de la  $C_{max}$  n'a été trouvé. De la même manière, l'ASC et la  $C_{max}$  du métabolite actif étaient respectivement augmentées d'environ 60 % et 48 %. La pertinence clinique de cette augmentation n'a pas été établie. Une attention particulière doit être exercée lors de l'association de la ciprofloxacine ou des inhibiteurs puissants du CYP1A2 à l'erlotinib (ex : fluvoxamine). Si des effets indésirables liés à l'erlotinib sont observés, la posologie d'erlotinib peut être diminuée.

Le prétraitement ou la co-administration de Tarceva n'ont pas modifié la clairance des substrats spécifiques du CYP3A4, tel que le midazolam et l'érythromycine, mais semblent diminuer la biodisponibilité orale du midazolam jusqu'à 24 %. Dans une autre étude clinique, l'erlotinib n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel, un substrat des CYP3A4/2C8, administré concomitamment. Des interactions significatives avec la clairance d'autres substrats du CYP3A4 sont par conséquent improbables.

L'inhibition de la glucuroconjugaison pourrait entraîner des interactions avec les médicaments substrats de l'UGT1A1 et qui sont exclusivement éliminés par cette voie. Les patients avec une faible expression de l'UGT1A1 ou qui présentent des troubles génétiques de la glucuroconjugaison (ex: maladie de Gilbert) pourraient présenter une augmentation des concentrations sériques en bilirubine et devront être traités avec précaution.

Chez l'homme, l'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques, principalement par le CYP3A4 et à un moindre degré par le CYP1A2. Le métabolisme extra hépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib. Des interactions pourraient survenir avec les principes actifs métabolisés par ces enzymes, ou qui les inhibent ou les induisent.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante du kétoconazole (200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 86% de l'aire sous la courbe [ASC] et de 69% de la  $C_{max}$  de l'erlotinib. De ce fait, l'association d'erlotinib aux inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (ex: kétoconazole, itraconazole, voriconazole), les inhibiteurs de protéase, l'érythromycine ou la clarithromycine doit être faite avec prudence. Si nécessaire, la dose d'erlotinib doit être réduite, particulièrement en cas d'apparition de toxicité.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'erlotinib et de rifampicine (600 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours), inducteur puissant du CYP3A4, a conduit à une diminution de 69% de la médiane de l'ASC de l'erlotinib. La co-administration de la rifampicine à une dose unique de 450 mg de Tarceva a conduit à une moyenne de l'ASC de l'erlotinib correspondant à 57,5 % de celle obtenue avec une dose unique de 150 mg de Tarceva en l'absence de rifampicine. Par conséquent, la co-administration de Tarceva à des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée. Pour les patients nécessitant un traitement concomitant de Tarceva avec un puissant inducteur du CYP3A4 comme la rifampicine, une augmentation de la dose jusqu'à 300 mg doit être envisagée tout en surveillant étroitement leur tolérance (notamment surveillance des fonctions

rénales, hépatiques et des électrolytes sériques). Si cette dose est bien tolérée pendant plus de 2 semaines, une augmentation supplémentaire jusqu'à la dose de 450 mg pourrait être envisagée avec une surveillance étroite de la tolérance. La diminution de l'exposition à l'erlotinib pourrait également apparaître avec d'autres inducteurs tels que la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques ou le millepertuis (*hypericum perforatum*). La prudence est de rigueur lorsque ces principes actifs sont associés à l'erlotinib. Des traitements alternatifs faiblement inducteurs du CYP3A4 doivent être envisagés chaque fois que possible.

#### L'erlotinib et les anticoagulants coumariniques

Des interactions avec des dérivés coumariniques, notamment la warfarine, ayant conduit à une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et à des hémorragies, dans certains cas fatales, ont été rapportées chez des patients recevant Tarceva. Chez les patients conjointement traités par un dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

#### L'erlotinib et les statines

L'association de Tarceva avec une statine peut augmenter le risque de myopathie induite par les statines (y compris rhabdomyolyse), qui a été rarement observée.

#### L'erlotinib et les fumeurs

Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique ont montrés une diminution significative de l'aire sous la courbe ( $AUC_{inf}$ ), de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et de la concentration plasmatique à 24 heures respectivement d'un facteur de 2,8, 1,5, et 9 après l'administration de Tarceva chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs (voir rubrique 5.2). Par conséquent, les patients continuant à fumer devront être encouragés à arrêter le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva, compte-tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib. L'effet clinique de cette diminution d'exposition n'a pas été évalué de façon formelle mais est probablement cliniquement significatif.

#### L'erlotinib et les inhibiteurs de la glycoprotéine-P

L'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine-P. L'administration concomitante des inhibiteurs de la glycoprotéine-P tels que la ciclosporine et le vérapamil, peut conduire à une altération de la distribution et/ou de l'élimination de l'erlotinib. Les conséquences de cette interaction, par exemple au niveau de la toxicité pour le SNC, n'ont pas été établies. Une attention particulière doit être exercée dans de telles situations.

#### L'erlotinib et les médicaments qui modifient le pH

L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. La co-administration de l'erlotinib à l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib respectivement de 46% et 61%. Il n'y avait pas de modification du  $T_{max}$  ou de la demi-vie. L'administration concomitante de Tarceva à 300 mg de ranitidine, un antagoniste du récepteur H<sub>2</sub>, a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib respectivement de 33% et 54%. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa co-administration à de tels produits, ne compense probablement pas la diminution de son exposition. Cependant, lorsque Tarceva administré de façon espacée, 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de ranitidine 150 mg deux fois par jour a été dosé, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib ont seulement diminués respectivement de 15% et 17%. L'effet des antiacides sur l'absorption de l'erlotinib n'a pas été étudié, mais l'absorption peut être altérée, conduisant à une diminution des taux plasmatiques. En résumé, l'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva. Si l'utilisation de la ranitidine est envisagée, elle doit l'être de façon espacée ; par ex. Tarceva doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine.

### L'erlotinib et la gemcitabine

Dans une étude de phase Ib, il n'y a eu aucun effet significatif de la gemcitabine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib ni de l'erlotinib sur ceux de la gemcitabine.

### L'erlotinib et le carboplatine/paclitaxel

L'erlotinib augmente les concentrations en sel de platine. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante de l'erlotinib au carboplatine et au paclitaxel a conduit à une augmentation de 10,6 % de l'ASC<sub>0-48</sub> du sel de platine total. Bien que statistiquement significative, l'importance de cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. En pratique clinique, d'autres facteurs associés peuvent conduire à une augmentation de l'exposition au carboplatine comme une altération de la fonction rénale. Il n'y a pas eu d'effets significatifs du carboplatine ou du paclitaxel sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib.

### L'erlotinib et la capécitabine

La capécitabine peut augmenter les concentrations de l'erlotinib. Lorsque l'erlotinib a été associé à la capécitabine, il y a eu une augmentation significative de l'ASC de l'erlotinib et une augmentation limitée de la C<sub>max</sub> par rapport aux valeurs observées dans une autre étude dans laquelle l'erlotinib a été administré seul. Il n'y a pas eu d'effets significatifs de l'erlotinib sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine.

### L'erlotinib et les inhibiteurs du protéasome

Compte tenu de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du protéasome, y compris le bortezomib, pourraient avoir une influence sur l'effet des inhibiteurs de l'EGFR, notamment l'erlotinib. Cette influence est étayée par des données cliniques limitées et des études précliniques montrant une dégradation de l'EGFR par le protéasome.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ou de parturition anormale. Cependant, un effet indésirable sur la grossesse ne peut être exclu car des études réalisées chez le rat et le lapin ont montré une létalité embryon-fœtale augmentée (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à éviter une grossesse pendant le traitement par Tarceva. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant au moins les 2 semaines qui suivent la fin de celui-ci. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque pris pour le fœtus.

### Allaitement

En l'absence de données sur l'excrétion de l'erlotinib dans le lait maternel et en raison des dangers potentiels pour le nourrisson, l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par Tarceva.

### Fécondité

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de trouble de la fécondité. Cependant, un effet indésirable sur la fécondité ne peut être exclu car les études réalisées chez l'animal ont montré des effets sur les paramètres de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, le traitement par l'erlotinib n'est pas associé à une altération des fonctions supérieures.

## 4.8 Effets indésirables

### Cancer bronchique non à petites cellules (Tarceva en monothérapie):

Dans une étude randomisée en double aveugle (BR.21 : Tarceva en deuxième ligne de traitement), les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées (75%) et des diarrhées (54%). La plupart ont été de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3/4 sont survenues chez respectivement 9% et 6% des patients traités par Tarceva et ont conduit à des sorties d'étude chez 1% des patients. Une réduction de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 6% et 1% des patients. Dans l'étude BR.21, le délai moyen de survenue des éruptions cutanées a été de 8 jours et celui des diarrhées de 12 jours.

De manière générale, l'éruption cutanée se manifeste comme un érythème léger à modéré et une éruption papulopustuleuse, qui peut survenir ou s'aggraver au niveau des zones photo-exposées. Pour les patients qui s'exposent au soleil, des vêtements protecteurs, et l'usage d'écran solaire (par exemple filtre minéral) peuvent être recommandés.

Les effets indésirables survenus plus fréquemment ( $\geq 3\%$ ) dans le groupe Tarceva que dans le groupe placebo dans l'étude pivot BR.21 et chez au moins 10% des patients du groupe Tarceva sont résumés par grade NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 1.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ) y compris les cas isolés.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.



Tableau 1: Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude BR.21

Grade NCI-CTC	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	40	22	96	36	22
<i>Infections et infestations</i>						
Infection*	24	4	0	15	2	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Affections oculaires</i>						
Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	0
Conjonctivite	12	<1	0	2	<1	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Dyspnée	41	17	11	35	15	11
Toux	33	4	0	29	2	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhées**	54	6	<1	18	<1	0
Nausées	33	3	0	24	2	0
Vomissements	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Douleurs abdominales	11	2	<1	7	1	<1
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Eruption***	75	8	<1	17	0	0
Prurit	13	<1	0	5	0	0
Sècheresse cutanée	12	0	0	4	0	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
Asthénie	52	14	4	45	16	4

\*Les infections sévères, avec ou sans neutropénie ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

\*\*Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

\*\*\*Eruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

Dans deux autres études de phase III randomisées en double aveugle contrôlées versus placebo B018192 (SATURN) et B025460 (IUNO), Tarceva était administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie. Ces études réalisées chez un total de 1532 patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine, n'ont pas montré de nouveaux signaux de sécurité.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans les études B018192 et B025460 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (voir Tableau 2). Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée dans chacune de ces études. Dans l'étude B018192, Tarceva a été arrêté en raison d'éruptions cutanées et de diarrhées chez 1% et < 1% des patients respectivement alors que dans l'étude B025460, aucune sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées n'est survenue. Une modification (arrêts ou réductions) de la posologie a été nécessaire en raison d'une

éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 8,3% et 3% des patients, dans l'étude BO18192 et chez respectivement 5,6% et 2,8% des patients, dans l'étude BO25460.

Tableau 2 : Effets indésirables les plus fréquents dans les études BO18192 (SATURN) et BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva n=433	Placebo n=445	Tarceva n=322	Placebo n=319
	%	%	%	%
Eruptions cutanées, tous grades	49,2	5,8	39,4	10,0
Grade 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrhées, tous grades	20,3	4,5	24,2	4,4
Grade 3	1,8	0	2,5	0,3

\*Analyse de la tolérance dans la population

Dans une étude de phase III, ML20650, randomisée en ouvert menée chez 154 patients traités par Tarceva en première ligne de traitement chez des patients ayant un CBNPC et présentant des mutations activatrices de l'EGFR, la tolérance a été évaluée chez 75 patients ; aucun nouveau signal de tolérance n'a été observé.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans l'étude ML20650 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (tout grade, respectivement 80% et 57%), la plupart étaient de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3 sont survenues chez respectivement 9% et 4% des patients. Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée. Une sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées est survenue chez 1% des patients. Une modification (arrêt ou réduction) de la posologie en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée a été nécessaire chez respectivement 11% et 7% des patients.

#### Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine):

Les effets indésirables les plus fréquents dans l'étude pivot PA.3, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas qui recevaient Tarceva 100 mg associé à la gemcitabine, ont été l'asthénie, les éruptions cutanées et les diarrhées. Dans le groupe Tarceva plus gemcitabine, les éruptions cutanées et les diarrhées de grade 3/4 ont chacune été rapportées chez 5% des patients. Les délais médians de survenue des éruptions cutanées et des diarrhées étaient respectivement de 10 et 15 jours. Les éruptions cutanées et les diarrhées ont chacune conduit à une réduction de la dose chez 2% des patients et à une sortie d'étude allant jusqu'à 1% des patients qui recevaient Tarceva plus gemcitabine.

Dans l'étude pivot PA.3, les effets indésirables survenus plus fréquemment ( $\geq 3\%$ ) dans le groupe traité par Tarceva 100 mg plus gemcitabine que dans le groupe placebo plus gemcitabine et chez au moins 10% des patients du groupe Tarceva 100 mg plus gemcitabine sont résumés par grades NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 3.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ) y compris les cas isolés.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 3: Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude PA.3 (cohorte 100 mg)

Grade NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
<b>Terme préféré MedDRA</b>	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	48	22	97	48	16
<i>Infections et infestations</i>						
Infection*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Perte de poids	39	2	0	29	<1	0
<i>Affections Psychiatriques</i>						
Dépression	19	2	0	14	<1	0
<i>Affections du système nerveux</i>						
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
Céphalées	15	<1	0	10	0	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Toux	16	0	0	11	0	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhées**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Eruption cutanée***	69	5	0	30	1	0
Alopécie	14	0	0	11	0	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
	73	14	2	70	13	2
Asthénie	36	3	0	30	4	0
Pyréxie	12	0	0	9	0	0
Frissons						

\*Les infections sévères, avec ou sans neutropénie, ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

\*\*Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

\*\*\*Eruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

#### Autres observations:

L'évaluation de la tolérance de Tarceva est basée sur les données obtenues chez plus de 1500 patients ayant reçu au moins une dose de 150 mg de Tarceva en monothérapie ainsi que chez plus de 300 patients ayant reçu Tarceva 100 ou 150 mg en association à la gemcitabine.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients ayant reçu Tarceva en monothérapie ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables très fréquents observés dans les études BR.21 et PA.3 sont présentés dans les tableaux 1 et 3 et les autres effets indésirables dont ceux observés dans les autres études sont résumés dans le tableau 4.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 4: Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence :

Classe de système d'organe	Très fréquents (≥1/10)	Fréquents (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents (≥1/1 000 à <1/100)	Rares (≥1/10 000, <1/1 000)	Très rares (<1/10 000)
Affections oculaires		-Kératite -Conjonctivite <sup>1</sup>	-Modifications des cils <sup>2</sup>		-Perforations de la cornée -Ulcérations de la cornée -Uvéite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		-Epistaxis	-Affections Pulmonaires Interstitielles (API) <sup>3</sup>		
Affections gastro-intestinales	-Diarrhées <sup>7</sup>	-Hémorragies gastro-intestinales <sup>4,7</sup>	-Perforations gastro-intestinales <sup>7</sup>		
Affections hépatobiliaires	-Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques <sup>5</sup>			-Insuffisance hépatique <sup>6</sup>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		-Alopécie -Sécheresse cutanée <sup>1</sup> -Paronychie -Folliculite -Acné/Dermatite acnéiforme -Fissures de la peau	-Hirsutisme -Modification des sourcils -Ongles cassants et perte des ongles -Réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation	-Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	-Des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) <sup>7</sup>
Affections du rein et des voies urinaires		-Insuffisance rénale <sup>1</sup>	-Néphrite <sup>1</sup> -Protéinurie <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Dans l'étude PA.3.

<sup>2</sup> Dont cils incarnés, pousse et épaissement excessif des cils.

<sup>3</sup> Dont certaines fatales, chez des patients traités par Tarceva pour un CBNPC ou pour d'autres tumeurs solides à un stade avancé (voir rubrique 4.4). Une incidence plus élevée a été observée chez les patients au Japon(voir rubrique 4.4).

<sup>4</sup> Dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine (voir rubrique 4.5) ou d'AINS.

<sup>5</sup> Dont des augmentations de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine. Ces anomalies ont été le plus souvent d'intensité légère ou modérée de survenue transitoire ou associées à des métastases hépatiques.

<sup>6</sup> Certains cas ont été fatals. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés (voir rubrique 4.4).

<sup>7</sup> Certains cas ont été fatals (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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Des doses uniques de Tarceva par voie orale allant jusqu'à 1 000 mg d'erlotinib chez des volontaires sains et jusqu'à 1 600 mg chez des patients atteints d'un cancer ont été bien tolérées. L'administration d'une dose de 200 mg deux fois par jour a été mal tolérée par des volontaires sains au bout de seulement quelques jours de traitement. Les données issues de ces études indiquent que des effets indésirables sévères tels que diarrhées, éruptions cutanées et, possiblement augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques pourraient survenir au-delà de la dose recommandée.

### Prise en charge d'un surdosage

En cas de suspicion de surdosage, l'administration de Tarceva doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase, code ATC: L01XE03

### Mécanisme d'action

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) également connu comme HER1). L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface de cellules normales et cancéreuses. Dans des modèles non cliniques, l'inhibition de la phosphorylation de l'EGFR résulte en un arrêt de la prolifération et/ou à une mort cellulaire.

Des mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive des voies de signalisation anti-apoptotique et de la prolifération. La puissante efficacité de l'erlotinib sur le blocage de la signalisation médiée par EGFR dans ces tumeurs arborant des mutations positives de l'EGFR est attribuée à la liaison étroite de l'erlotinib au site de liaison de l'ATP dans le domaine de la kinase mutée de l'EGFR. En raison du blocage en aval de la signalisation, la prolifération des cellules est arrêtée, et la mort cellulaire est induite par la voie intrinsèque de l'apoptose. La régression de la tumeur est observée dans des modèles de souris où l'expression de ces mutations activatrices de l'EGFR est renforcée.

### Efficacité clinique

- Traitement en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité de Tarceva en première ligne de traitement des patients ayant un CBNPC présentant des mutations activatrices de l'EGFR a été démontrée dans un essai de phase III, randomisé, en ouvert (ML20650, EURTAC). Cette étude a été conduite chez des patients caucasiens atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) qui n'avaient reçu précédemment ni chimiothérapie ni traitement anticancéreux systémique pour leur maladie localement avancée et qui présentaient des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21). Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou chimiothérapie à base de doublet de sel de platine.

Le critère principal était la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS) évaluée par l'investigateur. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par l'investigateur dans l'essai ML20650 (EURTAC) (cut-off d'avril 2012)**

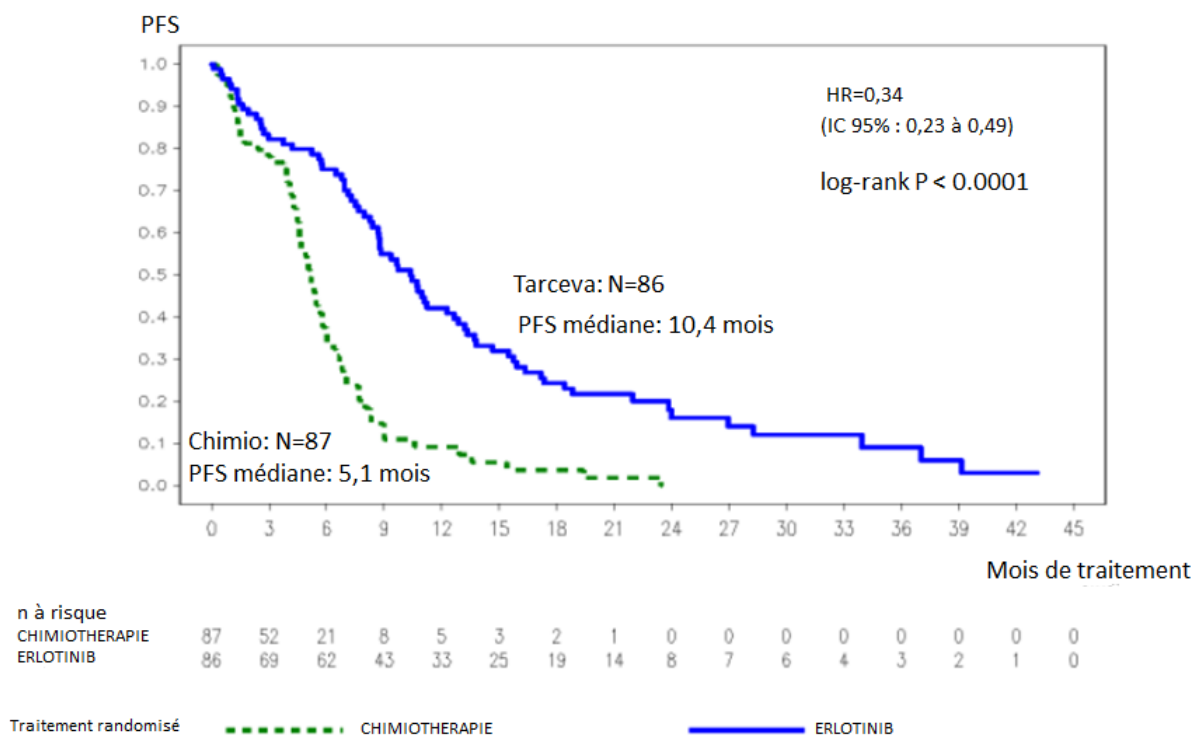


Tableau 5: Résultats d'efficacité de Tarceva versus chimiothérapie de l'essai ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chimio- thérapie	Hazard Ratio (IC 95%)	Valeur du p
Analyse intermédiaire planifiée (OS à 35% de maturité) (n=153)  Date de Cut-off : Août 2010		n=77	n=76		
	Critère d'évaluation primaire : Survie sans progression (PFS, médiane en mois)* Évaluée par l'investigateur **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Revue indépendante **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Meilleur taux de réponse globale (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	OS (mois)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analyse exploratoire (OS à 40 % de maturité) (n=173)  Cut-off date: Janvier 2011		n=86	n=87		
	PFS (médiane en mois), Évaluée par l'investigateur	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Meilleur taux de réponse globale (RC/RP)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (mois)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Analyse actualisée (OS à 62 % de maturité) (n=173)  Cut-off date: Avril 2012		n=86	n=87		
	PFS (médiane en mois)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mois)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

RC= réponse complète; RP = réponse partielle

\* Une diminution de 58 % du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée.

\*\* Le taux de concordance entre l'évaluation de l'investigateur et celle du comité de revue indépendant était de 70%.

\*\*\* Un taux élevé de cross-over a été observé avec 82 % des patients du bras traité par chimiothérapie ayant reçu ultérieurement un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR, et tous ces patients excepté deux ayant reçu Tarceva.

#### - Traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité et la tolérance de Tarceva dans le traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie ont été étudiées dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo (B018192, SATURN). Cette étude a été conduite chez 889 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de doublet de sel de platine. Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS) chez tous les patients. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. Les patients ayant un indice de performance ECOG PS>1, des co-morbidités hépatiques ou rénales significatives, n'étaient pas inclus dans l'étude.

Dans cette étude, l'ensemble de la population a montré un bénéfice pour le critère d'évaluation principal qui était la PFS (risque relatif (Hazard Ratio : HR)=0,71 p<0,0001) et pour le critère d'évaluation secondaire qui était la survie globale (overall survival : OS) (HR=0,81 p=0,0088). Cependant, le plus large bénéfice a été observé dans une analyse exploratoire prédéfinie chez des patients avec mutations activatrices de l'EGFR (n=49) en traduisant un bénéfice substantiel pour la PFS (HR=0,10; IC 95%, 0,04 à 0,25; p<0,0001) et pour la survie globale avec un HR qui était de 0,83 (IC 95%; 0,34 à 2,02). 67% des patients du sous-groupe placebo avec la mutation EGFR positive ont reçu en seconde (ou plus tardive) ligne de traitement EGFR-TKIs.

L'étude BO25460 (IUNO) a été menée chez 643 patients atteints d'un CBNPC avancé sans mutation activatrice de l'EGFR de la tumeur (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21) et qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine.

L'objectif de l'étude était de comparer la survie globale d'une thérapie par Erlotinib en première ligne de traitement de maintenance versus erlotinib administré au moment de la progression de la maladie. L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. La survie globale de Tarceva en première ligne de traitement de maintenance n'était pas supérieure au traitement Tarceva en seconde ligne de traitement chez les patients sans mutation activatrice de l'EGFR de la tumeur (HR=1,02; IC 95%; 0,85 à 1,22; p=0,82). Le critère d'évaluation secondaire PFS n'a pas montré de différence entre Tarceva et placebo en traitement de maintenance (HR=0,94; IC 95%; 0,80 à 1,11; p=0,48).

Sur la base des données de l'étude BO25460 (IUNO), l'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée en première ligne de traitement de maintenance chez les patients sans mutation activatrice de l'EGFR.

#### - Traitement du CBNPC après échec d'au moins un régime de chimiothérapie (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité et la tolérance de Tarceva en traitement de deuxième/troisième ligne ont été démontrées dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo (BR.21) chez 731 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Les patients ont été affectés par randomisation 2:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour. Les critères d'évaluation de l'étude étaient notamment la survie globale, la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS), le taux et la durée de réponse, le délai d'aggravation des symptômes liés au cancer du poumon (toux, dyspnée et douleurs), et la tolérance. Le critère principal de l'étude était la survie.

Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Environ deux tiers des patients étaient de sexe masculin et l'indice de performance initial (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG – performance status (PS)) était de 2 chez environ un tiers des patients et de 3 chez 9% des patients. Une chimiothérapie incluant un sel de platine avait été antérieurement administrée chez 93% des patients du groupe Tarceva et chez 92% des patients du groupe placebo, et respectivement 36% et 37% des patients avaient été traités par un taxane.

Le Risque Relatif (Hazard Ratio (HR)) ajusté de décès dans le groupe Tarceva par rapport au groupe placebo a été de 0,73 (IC95%: 0,60 à 0,87) (p=0,001). Le pourcentage de patients en vie à 12 mois a été de 31,2% dans le groupe Tarceva et de 21,5% dans le groupe placebo. La médiane de survie globale était de 6,7 mois dans le groupe Tarceva (IC95%: 5,5 à 7,8 mois) comparée à 4,7 mois dans le groupe placebo (IC95%: 4,1 à 6,3 mois).

L'effet sur la survie globale était exploré à travers différents sous-groupes de patients. Les effets de Tarceva sur la survie globale étaient similaires chez les patients dont l'ECOG –PS initial était de 2-3 (HR = 0,77 ; IC95%: 0,6-1,0) ou de 0-1 (HR = 0,73 ; IC95%: 0,6-0,9), les hommes (HR = 0,76 ; IC95%: 0,6-0,9) ou les femmes (HR = 0,80 ; IC95%: 0,6-1,1), les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,75 ; IC95%: 0,6-0,9) ou les patients plus âgés (HR = 0,79 ; IC95%: 0,6-1,0), les patients ayant reçu auparavant un seul traitement de chimiothérapie (HR = 0,76, IC95%: 0,6-1,0), ou plus de un traitement de chimiothérapie (HR = 0,75 ; IC95%: 0,6-1,0), les patients Caucasiens (HR=0,79 ; IC95%: 0,6-1,0) ou Asiatiques (HR = 0,61 ; IC95%: 0,4-1,0), les patients avec un adénocarcinome (HR= 0,71 ; IC95%: 0,6-0,9) ou un carcinome épidermoïde (HR = 0,67 ; IC95%: 0,5-0,9), mais pas chez les patients avec d'autres types histologiques (HR 1,04 ; IC95%: 0,7-1,5), les patients diagnostiqués au stade IV (HR = 0,92 ; IC95%: 0,7-1,2) ou diagnostiqué à un stade < IV (HR = 0,65 ; IC95%: 0,5-0,8). Le bénéfice d'erlotinib a été meilleur chez les patients n'ayant jamais fumé (HR survie: 0,42 ; IC95%: 0,28-0,64) comparé aux fumeurs ou anciens fumeurs (HR = 0,87 ; IC95%: 0,71-1,05).



Parmi les 45% de patients dont le statut d'expression EGFR était connu, le Hazard Ratio était de 0,68 (IC95%: 0,49-0,94) pour les patients avec des tumeurs EGFR-positif et de 0,93 (IC95%: 0,63-1,36) pour les patients avec des tumeurs EGFR-négatif (déterminé par IHC en utilisant le kit EGFR pharmaDx et définissant le statut EGFR-négatif comme taux inférieur à 10% des cellules tumorales colorées). Chez les 55% de patients restants, dont le statut d'expression EGFR était inconnu, le HR était de 0,77 (IC95%: 0,61- 0,98).

La survie médiane sans progression (PFS) était de 9,7 semaines dans le groupe Tarceva (IC95%: 8,4 à 12,4 semaines) comparée à 8,0 semaines dans le groupe placebo (IC 95%: 7,9 à 8,1 semaines).

Le taux de réponse objective selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) a été de 8,9% (IC95%: 6,4 à 12,0%) dans le groupe Tarceva.

Les 330 premiers patients ont été évalués de manière centralisée (taux de réponse: 6,2%) ; 401 patients ont été évalués par les investigateurs (taux de réponse: 11,2%).

La durée médiane de réponse a été de 34,3 semaines (allant de 9,7 à plus de 57,6 semaines). La proportion des patients ayant présenté une réponse complète ou partielle ou une stabilisation de la maladie a été de 44,0% dans le groupe Tarceva et de 27,5% dans le groupe placebo (p=0,004).

Un bénéfice en survie a été également observé chez les patients traités par Tarceva n'ayant pas présenté une réponse tumorale objective (selon les critères RECIST). Cela a été montré avec un HR de décès de 0,82 (IC95%: 0,68 à 0,99) chez les patients dont la meilleure réponse a été une stabilisation ou une progression de la maladie.

Tarceva a exercé un effet bénéfique en prolongeant significativement les délais d'aggravation de la toux, de la dyspnée et des douleurs comparativement au placebo.

#### Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine dans l'étude PA.3):

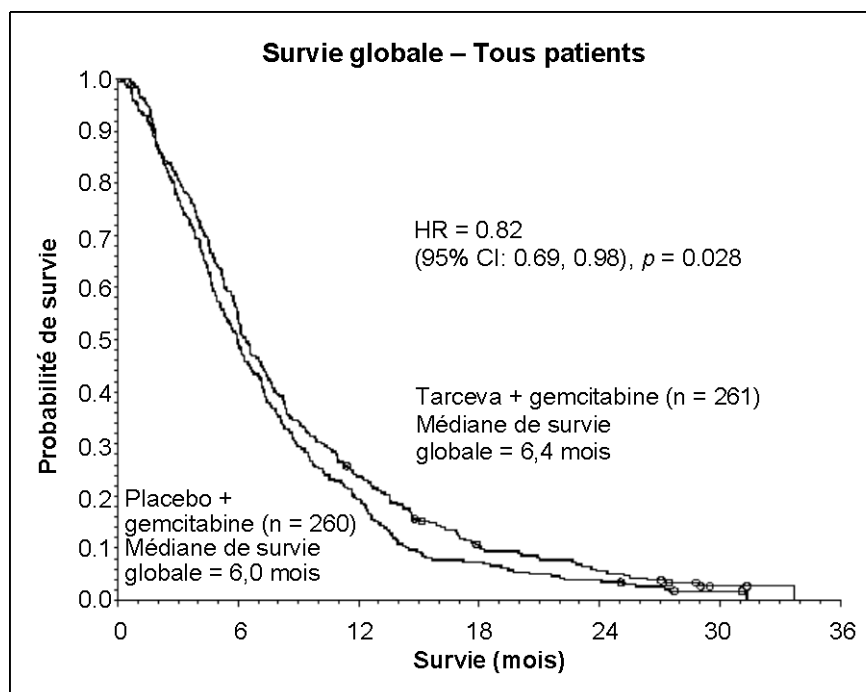
L'efficacité et la tolérance de Tarceva associé à la gemcitabine en traitement de première ligne ont été évaluées dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé, non résecable ou métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par Tarceva ou placebo une fois par jour en traitement continu plus gemcitabine IV (1000 mg/m<sup>2</sup>, Cycle 1 - jours 1, 8, 15, 22, 29, 36 et 43 d'un cycle de 8 semaines ; cycle 2 et cycles ultérieurs - jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 4 semaines [posologie et rythme d'administration de la gemcitabine approuvés dans le traitement du cancer du pancréas: voir le RCP de la gemcitabine]). Tarceva ou le placebo ont été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était la survie globale.

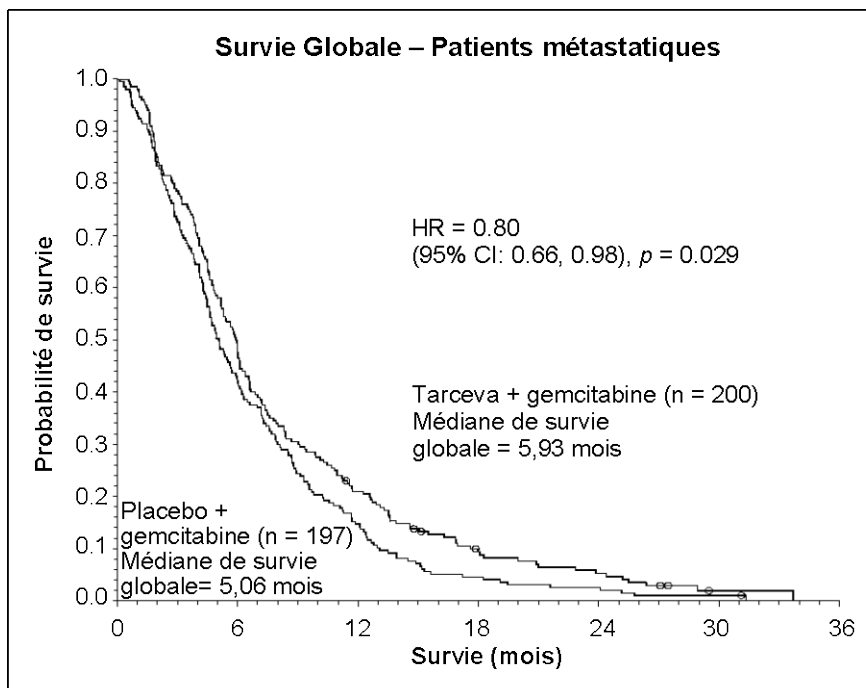
Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement, Tarceva 100 mg plus gemcitabine ou placebo plus gemcitabine, à l'exception d'une proportion légèrement plus élevée de femmes dans le groupe erlotinib/gemcitabine que dans le groupe placebo/gemcitabine:

<b>A l'inclusion</b>	<b>Tarceva</b>	<b>Placebo</b>
Femmes	51%	44%
Indice de performance ECOG (PS) = 0	31%	32%
Indice de performance ECOG (PS) = 1	51%	51%
Indice de performance ECOG (PS) = 2	17%	17%
Maladie métastatique à l'inclusion	77%	76%

La survie a été évaluée dans la population en intention de traiter sur la base des données obtenues lors du suivi de la survie. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (les résultats du groupe de patients métastatique et localement avancé proviennent d'une analyse exploratoire des sous-groupes).

Résultats	Tarceva (mois)	Placebo (mois)	$\Delta$ (mois)	IC du $\Delta$	HR	IC du HR	P
Population globale							
Médiane de survie globale	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Moyenne de survie globale	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Population métastatique							
Médiane de survie globale	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Moyenne de survie globale	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Population localement avancé							
Médiane de survie globale	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Moyenne de survie globale	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Dans une analyse post-hoc, les patients ayant un état clinique favorable à l'inclusion (faible intensité de douleur, bonne qualité de vie et bon indice de performance), peuvent tirer un meilleur bénéfice de Tarceva. Le bénéfice est principalement lié à la présence de douleur de faible intensité.

Dans une analyse post-hoc, les patients sous Tarceva ayant développé une éruption cutanée avaient une survie globale plus longue que les patients n'ayant pas développé d'éruption cutanée (médiane de survie globale 7,2 mois contre 5 mois, risque relatif HR: 0,61).

Quatre-vingt dix pourcent des patients sous Tarceva ont développé une éruption cutanée dans les 44 premiers jours. Le temps médian d'apparition de l'éruption cutanée était de 10 jours.

### Population Pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats des études conduites avec Tarceva dans tous les sous-groupes d'âge de la population pédiatrique dans les indications du cancer bronchique non à petites cellules et du cancer du pancréas (voir rubrique 4.2 pour information sur l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption:** Après administration orale, le pic de concentration plasmatique est obtenu après environ 4 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée à 59% dans une étude chez des volontaires sains. La prise d'aliments peut augmenter l'exposition après une prise orale.

**Distribution:** La valeur moyenne du volume apparent de distribution de l'erlotinib est de 232 litres. L'erlotinib diffuse dans les tissus tumoraux chez l'homme. Lors d'une étude menée chez 4 patients, dont 3 atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et 1 d'un cancer du larynx, recevant une dose orale quotidienne de 150 mg de Tarceva, des dosages effectués sur des prélèvements tumoraux obtenus par excision chirurgicale au 9<sup>ème</sup> jour de traitement ont indiqué des concentrations intra tumorales moyennes d'erlotinib de 1,185 ng/g de tissu, ce qui correspond en moyenne à 63% (intervalle: 5 – 161%) des concentrations plasmatiques maximales observées à l'état d'équilibre. Les principaux métabolites actifs étaient présents dans la tumeur à une concentration moyenne de 160 ng/g de tissu, soit globalement en moyenne 113% (intervalle: 88 – 130%) des concentrations plasmatiques maximales déterminées à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95%. L'erlotinib se lie à l'albumine sérique et à l'alpha-1 glycoprotéine acide ( $\alpha$ 1GPA).

Biotransformation: L'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2. Le métabolisme extra hépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib.

Trois voies métaboliques principales ont été identifiées: 1) O-déméthylation d'une ou des deux chaînes latérales, suivie d'une oxydation en acides carboxyliques; 2) oxydation du groupement acétylène suivie d'une hydrolyse en acide arylcarboxylique et 3) hydroxylation aromatique du groupement phénylacétylène. Des dosages *in vitro* et des études de modèles tumoraux *in vivo* ont montré que les principaux métabolites de l'erlotinib, OSI-420 et OSI-413, produits par O-déméthylation de l'une ou l'autre des chaînes latérales exerçaient une activité similaire à celle de l'erlotinib. Ils sont présents dans le plasma à des concentrations inférieures à 10% de celles de l'erlotinib et leurs paramètres pharmacocinétiques sont similaires à ce dernier.

Elimination: L'erlotinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces (>90%), l'élimination rénale ne représentant qu'une faible proportion (environ 9%) d'une dose administrée par voie orale. Moins de 2% de la dose administrée oralement sont excrétés sous forme inchangée. Une analyse pharmacocinétique à l'échelon d'une population de 591 patients recevant Tarceva en monothérapie a montré une clairance moyenne apparente de 4,47 l/h et une demi-vie médiane de 36,2 heures. De ce fait, le délai d'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques devrait être voisin de 7-8 jours.

#### Pharmacocinétique dans des populations particulières:

En se basant sur les analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation significative entre la clairance apparente prévue et l'âge, le poids, le sexe et l'origine ethnique des patients n'a été observée. Les facteurs liés au patient et corrélés aux paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib sont la bilirubinémie totale, la concentration en  $\alpha$ -1GPA et être fumeur. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en  $\alpha$ -1GPA ont été associées à une diminution de la clairance de l'erlotinib. La signification clinique de ces différences n'est pas claire. Toutefois, la clairance de l'erlotinib a été augmentée chez les fumeurs. Ceci a été confirmé par une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains non fumeurs ou fumeurs actifs traités par une dose orale unique de 150 mg d'erlotinib. La moyenne géométrique de la  $C_{max}$  était de 1056 ng/mL chez les non fumeurs et 689 ng/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de fumeurs à non fumeurs de 65,2 % (IC95%: 44,3 à 95,9,  $p=0,031$ ). La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-inf}$  était de 18726 ng•h/mL chez les non fumeurs et 6718 ng•h/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de 35,9 % (IC95%: 23,7 à 54,3,  $p<0,0001$ ). La moyenne géométrique de la  $C_{24h}$  était de 288 ng/mL chez les non fumeurs et 34,8 ng/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de 12,1 % (IC95%: 4,82 à 30,2,  $p=0,0001$ ).

Dans l'étude pivotale de phase III dans le CBNPC, les fumeurs actifs ont atteints l'état d'équilibre de l'erlotinib à une concentration plasmatique de 0,65  $\mu$ g/ml ( $n=16$ ) ce qui correspond à une concentration environ 2 fois inférieure à celle d'anciens fumeurs ou ceux qui n'ont jamais fumés (1,28  $\mu$ g/ml,  $n=108$ ). Cet effet était accompagné par une augmentation de 24% de la clairance plasmatique apparente de l'erlotinib. Dans une étude de phase I d'escalade de dose dans le CBNPC chez les patients fumeurs actifs, les analyses pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont montré une augmentation dose dépendante de l'aire sous la courbe de l'erlotinib lorsque la posologie de Tarceva était augmentée de 150 mg à la dose maximale tolérée de 300 mg. Dans cette étude, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques à une posologie de 300 mg chez les fumeurs actifs était de 1,22  $\mu$ g/ml ( $n=17$ ).

Du fait des résultats des études de pharmacocinétique lors du traitement par Tarceva, les patients fumeurs devront être encouragés à arrêter, compte tenu de la réduction possible des concentrations plasmatiques d'erlotinib.

Sur la base de l'étude de pharmacocinétique de population, il apparaît que la présence d'un opioïde augmente l'exposition d'environ 11%.

Une seconde analyse de pharmacocinétique de population a été menée et a intégré des données sur l'erlotinib obtenues chez 204 patients atteints d'un cancer du pancréas ayant reçu l'erlotinib en association à la gemcitabine. Cette analyse a démontré que les covariables influençant la clairance de l'erlotinib chez les patients inclus dans l'étude menée dans le cancer du pancréas étaient similaires à celles observées lors de l'analyse pharmacocinétique précédente en monothérapie. Aucun nouvel effet de covariance n'a été identifié. L'administration conjointe de la gemcitabine ne modifie pas la clairance plasmatique de l'erlotinib.

Population pédiatrique: Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie.

Population âgée: Aucune étude n'a été spécifiquement menée chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique: L'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Chez les patients ayant des tumeurs solides et une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), la moyenne géométrique de l'ASC<sub>0-t</sub> et la C<sub>max</sub> de l'erlotinib étaient respectivement de 27000 ng•h/ml et 805 ng/ml comparées à 29300 ng•h/ml et 1090 ng/ml chez les patients ayant une fonction hépatique adéquate y compris ceux ayant un cancer primitif du foie ou des métastases hépatiques. Bien que la différence sur la C<sub>max</sub> était statistiquement significative, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucune donnée n'est disponible quant à l'influence de troubles fonctionnels hépatiques sévères sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, l'augmentation des concentrations sériques en bilirubine totale était associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib.

Insuffisance rénale: L'erlotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale. Moins de 9% d'une dose unique sont éliminés dans les urines. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation cliniquement significative n'a été observée entre la clairance de l'erlotinib et la clairance de la créatinine. Mais, il n'y a pas de données disponibles chez les patients ayant une clairance de la créatinine <15 ml/min.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les effets d'une administration chronique observés chez au moins une espèce animale ou lors d'une étude chez l'animal ont été notamment cornéens (atrophie, ulcération), cutanés (dégénérescence folliculaires et inflammation, rougeur et alopecie), ovariens (atrophie), hépatiques (nécrose du foie), rénaux (nécrose papillaire et dilatation tubulaire) et du tractus gastro-intestinal (retard de la vidange gastrique et diarrhée). Il a été observé une diminution des paramètres érythrocytaires et une augmentation des leucocytes, principalement des neutrophiles. Des élévations des concentrations en ALAT et ASAT et de la bilirubinémie ont été observées et reliées au traitement. Ces résultats ont été observés à des expositions bien inférieures à celles cliniquement significatives.

Du fait de son mode d'action, l'erlotinib a un potentiel tératogène. Des données issues d'études de la toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin, à des doses voisines de la dose maximale tolérée (DMT) et/ou toxiques pour les mères, ont reporté une toxicité de reproduction (embryotoxicité chez les rats, résorption embryonnaire et foetotoxicité chez les lapins) et une toxicité de développement (diminution de la croissance et de la survie chez les jeunes rats), mais n'ont révélé aucun signe de tératogénicité ou d'altération de la fertilité. Ces résultats ont été observés à des expositions cliniquement significatives.

Les études de génotoxicité conventionnelles menées avec l'erlotinib se sont révélées négatives. Des études de carcinogénicité de 2 ans réalisées chez des rats et des souris à des niveaux d'exposition supérieurs au niveau d'exposition thérapeutique humain (respectivement, jusqu'à 2 fois et 10 fois supérieurs en se basant sur la C<sub>max</sub> et/ou l'ASC) ont été négatives.

Une réaction cutanée phototoxique modérée a été observée chez les rats après irradiation par les UV.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé:*

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460)

Carboxyméthylamidon sodique Type A

Laurylsulfate de sodium

Stéarate de magnésium (E470 b)

*Pelliculage du comprimé:*

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Hypromellose (E464)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée PVC/aluminium contenant 30 comprimés.

### **6.6 Précautions particulières pour l'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Royaume Uni

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/05/311/002

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 septembre 2005

Date du dernier renouvellement : 2 juillet 2010

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 150 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 150 mg d'erlotinib (sous forme de chlorhydrate d'erlotinib).

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 103,82 mg de lactose sous forme monohydratée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé blanc à jaunâtre, rond, biconvexe avec gravure « T 150 » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC):

Tarceva est indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

Tarceva est également indiqué dans le traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec mutation activatrice de l'EGFR et présentant une maladie stable après une première ligne de chimiothérapie.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Chez les patients avec des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, Tarceva est indiqué lorsque les autres options de traitement ne sont pas considérées appropriées.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération.

Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) de la tumeur (déterminée par IHC) était négative (voir rubrique 5.1).

#### Cancer du pancréas:

Tarceva, en association à la gemcitabine, est indiqué dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Aucun avantage en survie n'a été montré chez les patients ayant une maladie localement avancée.



## 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tarceva doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

### Patients atteints d'un Cancer Bronchique Non à Petites Cellules:

La recherche de mutation de l'EGFR doit être effectuée avant l'initiation du traitement par Tarceva chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique n'ayant pas préalablement reçu de traitement par chimiothérapie.

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

### Patients atteints d'un cancer du pancréas:

La posologie quotidienne recommandée de Tarceva est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas, en association à la gemcitabine (voir le résumé des caractéristiques de la gemcitabine dans le cancer du pancréas).

Chez les patients qui ne développent pas d'éruptions cutanées dans les 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par Tarceva doit être réévaluée (voir rubrique 5.1).

Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50 mg (voir rubrique 4.4).

Tarceva est disponible en dosages de 25 mg, 100 mg et 150 mg.

L'administration conjointe de substrats et de modulateurs du CYP3A4 peut nécessiter une adaptation de la dose (voir rubrique 4.5).

Insuffisants hépatiques: L'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Bien que l'exposition à l'erlotinib était similaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique adéquate, Tarceva devra être utilisé avec précautions chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Une réduction de la posologie ou une interruption de Tarceva devrait être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables graves. La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant un trouble hépatique sévère (ASAT/SGOT et ALAT/SGPT > 5 fois la limite supérieure de la normale). L'utilisation de Tarceva chez les patients ayant un trouble hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients insuffisants rénaux (créatinémie >1,5 fois la limite supérieure de la normale). Sur la base des données de pharmacocinétique, aucune adaptation de la posologie ne semble nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été établies chez des patients âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Tarceva en pédiatrie n'est pas recommandée.

Fumeurs : Il a été montré que le tabagisme réduit l'exposition à l'erlotinib de 50-60 %. La dose maximale tolérée de Tarceva chez les patients ayant un CBNPC et qui fument des cigarettes est de 300 mg. L'efficacité et la tolérance à long terme d'une posologie plus élevée que la posologie initiale recommandée n'ont pas été établis chez les patients qui continuent à fumer des cigarettes (voir rubriques 4.5 et 5.2). Par conséquent, les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'erlotinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Evaluation du statut de la mutation de l'EGFR

Lors de l'évaluation du statut de la mutation de l'EGFR d'un patient, il est important de choisir une méthode robuste et bien validée pour éviter les faux négatifs et les faux positifs.

##### Fumeurs

Les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. Le degré de réduction est probablement cliniquement significatif (voir rubrique 4.5).

##### Affections pulmonaires interstitielles

Peu fréquemment, des événements à type d'affections pulmonaires interstitielles (API), dont certains fatals, ont été décrits chez des patients traités par Tarceva pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), un cancer du pancréas ou d'autres tumeurs solides à un stade avancé. Au cours de l'étude pivot BR.21 dans le CBNPC, l'incidence des cas d'API (0,8%) a été identique dans les groupes Tarceva et placebo. Dans une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés dans le CBNPC (excluant les études de phase I et de phase II monobras en raison de l'absence de groupes contrôles), l'incidence des événements à type d'API était de 0,9% sous Tarceva comparée à 0,4% chez les patients dans les bras contrôles. Lors de l'étude menée dans le cancer du pancréas en association à la gemcitabine, l'incidence des événements à type d'API était de 2,5 % dans le groupe Tarceva plus gemcitabine contre 0,4 % dans le groupe gemcitabine plus placebo. Chez les patients avec suspicion d'événements à type d'API, les diagnostics reportés incluaient notamment: pneumopathie inflammatoire, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumonie interstitielle, affection pulmonaire interstitielle, bronchiolite obstructive, fibrose pulmonaire, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), alvéolite inflammatoire et infiltration pulmonaire. Les symptômes sont survenus quelques jours voire plusieurs mois après l'instauration du traitement par Tarceva. La plupart des cas ont été associés à des facteurs confondants ou favorisant tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires. Une incidence plus élevée d'API (environ 5% avec un taux de mortalité de 1,5%) est observée chez les patients des études conduites au Japon.

Chez les patients qui présentent de manière inexplicée de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par Tarceva doit être interrompu dans l'attente d'explorations diagnostiques. Les patients traités par erlotinib associé à la gemcitabine doivent être étroitement surveillés quant à la possibilité de développer un événement à type d'API. En cas de diagnostic d'API, le traitement par Tarceva doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré si nécessaire (voir rubrique 4.8).

##### Diarrhées, déshydratation, déséquilibre des électrolytes et insuffisance rénale

Des cas de diarrhée (dont de très rares cas fatals) sont survenus chez environ 50% des patients traités par Tarceva; les formes modérées ou sévères doivent être traitées, par exemple, par le lopéramide. Une réduction de la posologie peut parfois être nécessaire. Dans les études cliniques, les doses étaient réduites par paliers de 50 mg. Les réductions de doses par paliers de 25 mg n'ont pas été étudiées. En cas de déshydratation associée à des diarrhées, à des nausées, à une anorexie ou à des vomissements sévères et persistants, le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures adaptées de réhydratation doivent être instaurées (voir rubrique 4.8). De rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés. Certains cas étaient secondaires à une déshydratation sévère due à des diarrhées, des vomissements et/ou une anorexie, alors que d'autres cas étaient liés à une chimiothérapie concomitante. Dans les cas de diarrhées sévères ou persistantes, ou conduisant à une déshydratation, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques aggravants (en particulier en cas de chimiothérapie concomitante et d'autres traitements, symptômes ou pathologies ou autres facteurs prédisposants dont l'âge), le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures appropriées de réhydratation intensive du patient par voie intraveineuse doivent être mises en oeuvre. De plus la fonction rénale et les électrolytes sériques, incluant la kaliémie, doivent être surveillés chez les patients à risque de déshydratation.

### Hépatite, insuffisance hépatique

De rares cas d'insuffisance hépatique (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés au cours du traitement par Tarceva. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés. Par conséquent, chez ces patients, des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés. L'administration de Tarceva doit être interrompue en cas de modifications importantes de la fonction hépatique (voir rubrique 4.8). Tarceva n'est pas recommandé chez les patients ayant un trouble hépatique sévère.

### Perforation gastro-intestinale

Les patients recevant Tarceva ont un risque augmenté de perforation gastro-intestinale, qui a été peu fréquemment observée (dont certains cas ont été fatals). Les patients recevant de façon concomitante des agents anti-angiogéniques, des corticostéroïdes, des AINS, et/ou une chimiothérapie à base de taxane, ou un antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou de diverticulose ont un risque augmenté. Tarceva doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.8).

### Lésions bulleuses et exfoliatives

Des cas de lésions bulleuses, phlycténulaires et exfoliatives ont été rapportés, y compris de très rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui dans certains cas ont été fatals (voir rubrique 4.8). Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des lésions bulleuses ou exfoliatives sévères. Les patients présentant des lésions bulleuses et exfoliatives doivent être explorés à la recherche d'une infection cutanée et traités selon les recommandations locales.

### Affections oculaires

Les patients présentant des signes et des symptômes évocateurs d'une kératite aiguë ou d'une kératite s'aggravant tels que, inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges, doivent être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcérée est confirmé, le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement évalués. Tarceva doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de kératite, kératite ulcérée ou sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération. De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva (voir rubrique 4.8).

### Interactions avec d'autres médicaments

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'efficacité de l'erlotinib tandis que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter sa toxicité. La prise concomitante de ce type de molécules doit être évitée (voir rubrique 4.5).

### Autres interactions

L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes H2 et les antiacides, peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa co-administration à de tels produits ne compense probablement pas la diminution de son exposition. L'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Les effets de l'administration concomitante de l'erlotinib à des antagonistes H2 et à des antiacides ne sont pas connus; cependant, une diminution de la biodisponibilité est probable. Par conséquent, l'administration concomitante de ces associations doit être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva.

Les comprimés contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

##### L'erlotinib et les autres substrats de CYP

*In vitro* l'erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 et un inhibiteur modéré des CYP3A4 et CYP2C8, ainsi qu'un inhibiteur puissant de la glucuroconjugaison par l'UGT1A.

Du fait de la très faible expression du CYP1A1 dans les tissus humains, la pertinence physiologique d'une forte inhibition du CYP1A1 n'est pas connue.

Lors de la co-administration de l'erlotinib à la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré du CYP1A2, l'aire sous la courbe (ASC) de l'erlotinib a augmentée significativement de 39 % tandis qu'aucun changement significatif de la  $C_{max}$  n'a été trouvé. De la même manière, l'ASC et la  $C_{max}$  du métabolite actif étaient respectivement augmentées d'environ 60 % et 48 %. La pertinence clinique de cette augmentation n'a pas été établie. Une attention particulière doit être exercée lors de l'association de la ciprofloxacine ou des inhibiteurs puissants du CYP1A2 à l'erlotinib (ex : fluvoxamine). Si des effets indésirables liés à l'erlotinib sont observés, la posologie d'erlotinib peut être diminuée.

Le prétraitement ou la co-administration de Tarceva n'ont pas modifié la clairance des substrats spécifiques du CYP3A4, tel que le midazolam et l'érythromycine, mais semblent diminuer la biodisponibilité orale du midazolam jusqu'à 24 %. Dans une autre étude clinique, l'erlotinib n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel, un substrat des CYP3A4/2C8, administré concomitamment. Des interactions significatives avec la clairance d'autres substrats du CYP3A4 sont par conséquent improbables.

L'inhibition de la glucuroconjugaison pourrait entraîner des interactions avec les médicaments substrats de l'UGT1A1 et qui sont exclusivement éliminés par cette voie. Les patients avec une faible expression de l'UGT1A1 ou qui présentent des troubles génétiques de la glucuroconjugaison (ex: maladie de Gilbert) pourraient présenter une augmentation des concentrations sériques en bilirubine et devront être traités avec précaution.

Chez l'homme, l'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques, principalement par le CYP3A4 et à un moindre degré par le CYP1A2. Le métabolisme extra hépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib. Des interactions pourraient survenir avec les principes actifs métabolisés par ces enzymes, ou qui les inhibent ou les induisent.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante du kétoconazole (200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 86% de l'aire sous la courbe [ASC] et de 69% de la  $C_{max}$  de l'erlotinib. De ce fait, l'association d'erlotinib aux inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (ex: kétoconazole, itraconazole, voriconazole), les inhibiteurs de protéase, l'érythromycine ou la clarithromycine doit être faite avec prudence. Si nécessaire, la dose d'erlotinib doit être réduite, particulièrement en cas d'apparition de toxicité.

Les inducteurs puissants du CYP3A4 accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'erlotinib et de rifampicine (600 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours), inducteur puissant du CYP3A4, a conduit à une diminution de 69% de la médiane de l'ASC de l'erlotinib. La co-administration de la rifampicine à une dose unique de 450 mg de Tarceva a conduit à une moyenne de l'ASC de l'erlotinib correspondant à 57,5 % de celle obtenue avec une dose unique de 150 mg de Tarceva en l'absence de rifampicine. Par conséquent, la co-administration de Tarceva à des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée. Pour les patients nécessitant un traitement concomitant de Tarceva avec un puissant inducteur du CYP3A4 comme la rifampicine, une augmentation de la dose jusqu'à 300 mg doit être envisagée tout en surveillant étroitement leur tolérance (notamment surveillance des fonctions

rénales, hépatiques et des électrolytes sériques). Si cette dose est bien tolérée pendant plus de 2 semaines, une augmentation supplémentaire jusqu'à la dose de 450 mg pourrait être envisagée avec une surveillance étroite de la tolérance. La diminution de l'exposition à l'erlotinib pourrait également apparaître avec d'autres inducteurs tels que la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques ou le millepertuis (*hypericum perforatum*). La prudence est de rigueur lorsque ces principes actifs sont associés à l'erlotinib. Des traitements alternatifs faiblement inducteurs du CYP3A4 doivent être envisagés chaque fois que possible.

#### L'erlotinib et les anticoagulants coumariniques

Des interactions avec des dérivés coumariniques, notamment la warfarine, ayant conduit à une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et à des hémorragies, dans certains cas fatales, ont été rapportées chez des patients recevant Tarceva. Chez les patients conjointement traités par un dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

#### L'erlotinib et les statines

L'association de Tarceva avec une statine peut augmenter le risque de myopathie induite par les statines (y compris rhabdomyolyse), qui a été rarement observée.

#### L'erlotinib et les fumeurs

Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique ont montrés une diminution significative de l'aire sous la courbe ( $AUC_{inf}$ ), de la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et de la concentration plasmatique à 24 heures respectivement d'un facteur de 2,8, 1,5, et 9 après l'administration de Tarceva chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs (voir rubrique 5.2). Par conséquent, les patients continuant à fumer devront être encouragés à arrêter le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva, compte-tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib. L'effet clinique de cette diminution d'exposition n'a pas été évalué de façon formelle mais est probablement cliniquement significatif.

#### L'erlotinib et les inhibiteurs de la glycoprotéine-P

L'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine-P. L'administration concomitante des inhibiteurs de la glycoprotéine-P tels que la ciclosporine et le vérapamil, peut conduire à une altération de la distribution et/ou de l'élimination de l'erlotinib. Les conséquences de cette interaction, par exemple au niveau de la toxicité pour le SNC, n'ont pas été établies. Une attention particulière doit être exercée dans de telles situations.

#### L'erlotinib et les médicaments qui modifient le pH

L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. La co-administration de l'erlotinib à l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib respectivement de 46% et 61%. Il n'y avait pas de modification du  $T_{max}$  ou de la demi-vie. L'administration concomitante de Tarceva à 300 mg de ranitidine, un antagoniste du récepteur H<sub>2</sub>, a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib respectivement de 33% et 54%. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa co-administration à de tels produits, ne compense probablement pas la diminution de son exposition. Cependant, lorsque Tarceva administré de façon espacée, 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de ranitidine 150 mg deux fois par jour a été dosé, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ( $C_{max}$ ) de l'erlotinib ont seulement diminués respectivement de 15% et 17%. L'effet des antiacides sur l'absorption de l'erlotinib n'a pas été étudié, mais l'absorption peut être altérée, conduisant à une diminution des taux plasmatiques. En résumé, l'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva. Si l'utilisation de la ranitidine est envisagée, elle doit l'être de façon espacée ; par ex. Tarceva doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine.

### L'erlotinib et la gemcitabine

Dans une étude de phase Ib, il n'y a eu aucun effet significatif de la gemcitabine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib ni de l'erlotinib sur ceux de la gemcitabine.

### L'erlotinib et le carboplatine/paclitaxel

L'erlotinib augmente les concentrations en sel de platine. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante de l'erlotinib au carboplatine et au paclitaxel a conduit à une augmentation de 10,6 % de l'ASC<sub>0-48</sub> du sel de platine total. Bien que statistiquement significative, l'importance de cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. En pratique clinique, d'autres facteurs associés peuvent conduire à une augmentation de l'exposition au carboplatine comme une altération de la fonction rénale. Il n'y a pas eu d'effets significatifs du carboplatine ou du paclitaxel sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib.

### L'erlotinib et la capécitabine

La capécitabine peut augmenter les concentrations de l'erlotinib. Lorsque l'erlotinib a été associé à la capécitabine, il y a eu une augmentation significative de l'ASC de l'erlotinib et une augmentation limitée de la C<sub>max</sub> par rapport aux valeurs observées dans une autre étude dans laquelle l'erlotinib a été administré seul. Il n'y a pas eu d'effets significatifs de l'erlotinib sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine.

### L'erlotinib et les inhibiteurs du protéasome

Compte tenu de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du protéasome, y compris le bortezomib, pourraient avoir une influence sur l'effet des inhibiteurs de l'EGFR, notamment l'erlotinib. Cette influence est étayée par des données cliniques limitées et des études précliniques montrant une dégradation de l'EGFR par le protéasome.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ou de parturition anormale. Cependant, un effet indésirable sur la grossesse ne peut être exclu car des études réalisées chez le rat et le lapin ont montré une létalité embryon-fœtale augmentée (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à éviter une grossesse pendant le traitement par Tarceva. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant au moins les 2 semaines qui suivent la fin de celui-ci. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque pris pour le fœtus.

### Allaitement

En l'absence de données sur l'excrétion de l'erlotinib dans le lait maternel et en raison des dangers potentiels pour le nourrisson, l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement par Tarceva.

### Fécondité

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de trouble de la fécondité. Cependant, un effet indésirable sur la fécondité ne peut être exclu car les études réalisées chez l'animal ont montré des effets sur les paramètres de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, le traitement par l'erlotinib n'est pas associé à une altération des fonctions supérieures.

## 4.8 Effets indésirables

### Cancer bronchique non à petites cellules (Tarceva en monothérapie):

Dans une étude randomisée en double aveugle (BR.21 : Tarceva en deuxième ligne de traitement), les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées (75%) et des diarrhées (54%). La plupart ont été de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3/4 sont survenues chez respectivement 9% et 6% des patients traités par Tarceva et ont conduit à des sorties d'étude chez 1% des patients. Une réduction de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 6% et 1% des patients. Dans l'étude BR.21, le délai moyen de survenue des éruptions cutanées a été de 8 jours et celui des diarrhées de 12 jours.

De manière générale, l'éruption cutanée se manifeste comme un érythème léger à modéré et une éruption papulopustuleuse, qui peut survenir ou s'aggraver au niveau des zones photo-exposées. Pour les patients qui s'exposent au soleil, des vêtements protecteurs, et l'usage d'écran solaire (par exemple filtre minéral) peuvent être recommandés.

Les effets indésirables survenus plus fréquemment ( $\geq 3\%$ ) dans le groupe Tarceva que dans le groupe placebo dans l'étude pivot BR.21 et chez au moins 10% des patients du groupe Tarceva sont résumés par grade NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 1.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ) y compris les cas isolés.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 1: Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude BR.21

Grade NCI-CTC	Erlotinib N=485			Placebo N=242		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	40	22	96	36	22
<i>Infections et infestations</i>						
Infection*	24	4	0	15	2	0
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Anorexie	52	8	1	38	5	<1
<i>Affections oculaires</i>						
Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	0
Conjonctivite	12	<1	0	2	<1	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Dyspnée	41	17	11	35	15	11
Toux	33	4	0	29	2	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhées**	54	6	<1	18	<1	0
Nausées	33	3	0	24	2	0
Vomissements	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Douleurs abdominales	11	2	<1	7	1	<1
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Eruption***	75	8	<1	17	0	0
Prurit	13	<1	0	5	0	0
Sècheresse cutanée	12	0	0	4	0	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
Asthénie	52	14	4	45	16	4

\*Les infections sévères, avec ou sans neutropénie ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

\*\*Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

\*\*\*Eruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

Dans deux autres études de phase III randomisées en double aveugle contrôlées versus placebo B018192 (SATURN) et BO25460 (IUNO), Tarceva était administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie. Ces études réalisées chez un total de 1532 patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine, n'ont pas montré de nouveaux signaux de sécurité.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans les études BO18192 et BO25460 ont été, des éruptions cutanées et des diarrhées (voir Tableau 2). Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée dans chacune de ces études. Dans l'étude BO18192, Tarceva a été arrêté en raison d'éruptions cutanées et de diarrhées chez 1% et < 1% des patients respectivement alors que dans l'étude BO25460, aucune sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées n'est survenue. Une modification (arrêts ou réductions) de la posologie a été nécessaire en raison



d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 8,3% et 3% des patients, dans l'étude BO18192 et chez respectivement 5,6% et 2,8% des patients, dans l'étude BO25460.

Tableau 2 : Effets indésirables les plus fréquents dans les études BO18192 (SATURN) et BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva n=433	Placebo n=445	Tarceva n=322	Placebo n=319
	%	%	%	%
Eruptions cutanées, tous grades	49,2	5,8	39,4	10,0
Grade 3	6,0	0	5,0	1,6
Diarrhées, tous grades	20,3	4,5	24,2	4,4
Grade 3	1,8	0	2,5	0,3

\*Analyse de la tolérance dans la population

Dans une étude de phase III, ML20650, randomisée en ouvert menée chez 154 patients traités par Tarceva en première ligne de traitement chez des patients ayant un CBNPC et présentant des mutations activatrices de l'EGFR, la tolérance a été évaluée chez 75 patients ; aucun nouveau signal de tolérance n'a été observé.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans l'étude ML20650 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (tout grade, respectivement 80% et 57%), la plupart étaient de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3 sont survenues chez respectivement 9% et 4% des patients. Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée. Une sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées est survenue chez 1% des patients. Une modification (arrêt ou réduction) de la posologie en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée a été nécessaire chez respectivement 11% et 7% des patients.

#### Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine):

Les effets indésirables les plus fréquents dans l'étude pivot PA.3, chez des patients atteints d'un cancer du pancréas qui recevaient Tarceva 100 mg associé à la gemcitabine, ont été l'asthénie, les éruptions cutanées et les diarrhées. Dans le groupe Tarceva plus gemcitabine, les éruptions cutanées et les diarrhées de grade 3/4 ont chacune été rapportées chez 5% des patients. Les délais médians de survenue des éruptions cutanées et des diarrhées étaient respectivement de 10 et 15 jours. Les éruptions cutanées et les diarrhées ont chacune conduit à une réduction de la dose chez 2% des patients et à une sortie d'étude allant jusqu'à 1% des patients qui recevaient Tarceva plus gemcitabine.

Dans l'étude pivot PA.3, les effets indésirables survenus plus fréquemment ( $\geq 3\%$ ) dans le groupe traité par Tarceva 100 mg plus gemcitabine que dans le groupe placebo plus gemcitabine et chez au moins 10% des patients du groupe Tarceva 100 mg plus gemcitabine sont résumés par grades NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 3.

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante: très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ) y compris les cas isolés.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 3: Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude PA.3 (cohorte 100 mg)

Grade NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	48	22	97	48	16
<i>Infections et infestations</i>						
Infection*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>						
Perte de poids	39	2	0	29	<1	0
<i>Affections Psychiatriques</i>						
Dépression	19	2	0	14	<1	0
<i>Affections du système nerveux</i>						
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
Céphalées	15	<1	0	10	0	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Toux	16	0	0	11	0	0
<i>Affections gastro-intestinales</i>						
Diarrhées**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dyspepsie	17	<1	0	13	<1	0
Flatulence	13	0	0	9	<1	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>						
Eruption cutanée***	69	5	0	30	1	0
Alopécie	14	0	0	11	0	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>						
	73	14	2	70	13	2
Asthénie	36	3	0	30	4	0
Pyréxie	12	0	0	9	0	0
Frissons						

\*Les infections sévères, avec ou sans neutropénie, ont inclus des cas de pneumopathie, de sepsis et de cellulite.

\*\*Pouvant conduire à une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale.

\*\*\*Eruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

#### Autres observations:

L'évaluation de la tolérance de Tarceva est basée sur les données obtenues chez plus de 1500 patients ayant reçu au moins une dose de 150 mg de Tarceva en monothérapie ainsi que chez plus de 300 patients ayant reçu Tarceva 100 ou 150 mg en association à la gemcitabine.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients ayant reçu Tarceva en monothérapie ou en association à une chimiothérapie.

Les effets indésirables très fréquents observés dans les études BR.21 et PA.3 sont présentés dans les tableaux 1 et 3 et les autres effets indésirables dont ceux observés dans les autres études sont résumés dans le tableau 4.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 4: Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence :

Classe de système d'organe	Très fréquents (≥1/10)	Fréquents (≥1/100 à <1/10)	Peu fréquents (≥1/1 000 à <1/100)	Rares (≥1/10 000, <1/1 000)	Très rares (<1/10 000)
Affections oculaires		-Kératite -Conjonctivite <sup>1</sup>	-Modifications des cils <sup>2</sup>		-Perforations de la cornée -Ulcérations de la cornée - Uvéite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		-Epistaxis	-Affections Pulmonaires Interstitielles (API) <sup>3</sup>		
Affections gastro-intestinales	-Diarrhées <sup>7</sup>	-Hémorragies gastro-intestinales <sup>4,7</sup>	-Perforations gastro-intestinales <sup>7</sup>		
Affections hépatobiliaires	-Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques <sup>5</sup>			-Insuffisance hépatique <sup>6</sup>	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		-Alopécie -Sécheresse cutanée <sup>1</sup> -Paronychie -Folliculite -Acné/ Dermatite acnéiforme - Fissures de la peau	-Hirsutisme -Modification des sourcils -Ongles cassants et perte des ongles -Réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation	-Syndrome d'érythrodermie palmo-plantaire	-Des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) <sup>7</sup>
Affections du rein et des voies urinaires		-Insuffisance rénale <sup>1</sup>	-Néphrite <sup>1</sup> -Protéinurie <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> Dans l'étude PA.3.

<sup>2</sup> Dont cils incarnés, pousse et épaissement excessif des cils.

<sup>3</sup> Dont certaines fatales, chez des patients traités par Tarceva pour un CBNPC ou pour d'autres tumeurs solides à un stade avancé (voir rubrique 4.4). Une incidence plus élevée a été observée chez les patients au Japon(voir rubrique 4.4).

<sup>4</sup> Dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine (voir rubrique 4.5) ou d'AINS.

<sup>5</sup> Dont des augmentations de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine. Ces anomalies ont été le plus souvent d'intensité légère ou modérée de survenue transitoire ou associées à des métastases hépatiques.

<sup>6</sup> Certains cas ont été fatals. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés (voir rubrique 4.4).

<sup>7</sup> Certains cas ont été fatals (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 – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes

Des doses uniques de Tarceva par voie orale allant jusqu'à 1 000 mg d'erlotinib chez des volontaires sains et jusqu'à 1 600 mg chez des patients atteints d'un cancer ont été bien tolérées. L'administration d'une dose de 200 mg deux fois par jour a été mal tolérée par des volontaires sains au bout de seulement quelques jours de traitement. Les données issues de ces études indiquent que des effets indésirables sévères tels que diarrhées, éruptions cutanées et, possiblement augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques pourraient survenir au-delà de la dose recommandée.

### Prise en charge d'un surdosage

En cas de suspicion de surdosage, l'administration de Tarceva doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase, code ATC: L01XE03

### Mécanisme d'action

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique humain de type 1 (Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) également connu comme HER1). L'erlotinib est un puissant inhibiteur de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface de cellules normales et cancéreuses. Dans des modèles non cliniques, l'inhibition de la phosphorylation de l'EGFR résulte en un arrêt de la prolifération et/ou à une mort cellulaire.

Des mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive des voies de signalisation anti-apoptotique et de la prolifération. La puissante efficacité de l'erlotinib sur le blocage de la signalisation médiée par EGFR dans ces tumeurs arborant des mutations positives de l'EGFR est attribuée à la liaison étroite de l'erlotinib au site de liaison de l'ATP dans le domaine de la kinase mutée de l'EGFR. En raison du blocage en aval de la signalisation, la prolifération des cellules est arrêtée, et la mort cellulaire est induite par la voie intrinsèque de l'apoptose. La régression de la tumeur est observée dans des modèles de souris où l'expression de ces mutations activatrices de l'EGFR est renforcée.

### Efficacité clinique

- Traitement en première ligne du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité de Tarceva en première ligne de traitement des patients ayant un CBNPC présentant des mutations activatrices de l'EGFR a été démontrée dans un essai de phase III, randomisé, en ouvert (ML20650, EURTAC). Cette étude a été conduite chez des patients caucasiens atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique (stades IIIB et IV) qui n'avaient reçu précédemment ni chimiothérapie ni traitement anticancéreux systémique pour leur maladie localement avancée et qui présentaient des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21). Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou chimiothérapie à base de doublet de sel de platine.

Le critère principal était la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS) évaluée par l'investigateur. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 5.

**Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par l'investigateur dans l'essai ML20650 (EURTAC) (cut-off d'avril 2012)**

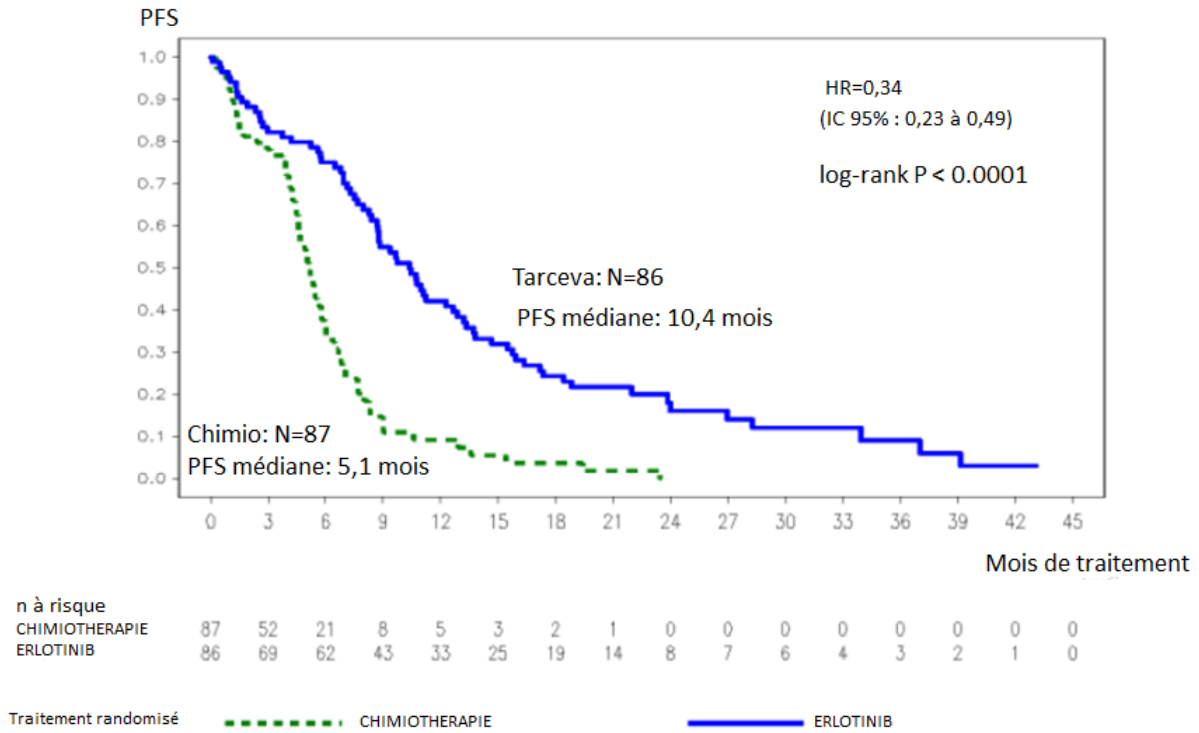


Tableau 5: Résultats d'efficacité de Tarceva versus chimiothérapie de l'essai ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chimio- thérapie	Hazard Ratio (IC 95%)	Valeur du p
Analyse intermédiaire planifiée (OS à 35% de maturité) (n=153)  Date de Cut-off : Août 2010		n=77	n=76		
	Critère d'évaluation primaire : Survie sans progression (PFS, médiane en mois)* Évaluée par l'investigateur **	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Revue indépendante **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Meilleur taux de réponse globale (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	OS (mois)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analyse exploratoire (OS à 40 % de maturité) (n=173)  Cut-off date: Janvier 2011		n=86	n=87		
	PFS (médiane en mois), Évaluée par l'investigateur	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Meilleur taux de réponse globale (RC/RP)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (mois)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Analyse actualisée (OS à 62 % de maturité) (n=173)  Cut-off date: Avril 2012		n=86	n=87		
	PFS (médiane en mois)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mois)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

RC= réponse complète; RP = réponse partielle

\* Une diminution de 58 % du risque de progression de la maladie ou de décès a été observée.

\*\* Le taux de concordance entre l'évaluation de l'investigateur et celle du comité de revue indépendant était de 70%.

\*\*\* Un taux élevé de cross-over a été observé avec 82 % des patients du bras traité par chimiothérapie ayant reçu ultérieurement un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR, et tous ces patients excepté deux ayant reçu Tarceva.

#### - Traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité et la tolérance de Tarceva dans le traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie ont été étudiées dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo (B018192, SATURN). Cette étude a été conduite chez 889 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de doublet de sel de platine. Les patients ont été affectés par randomisation 1:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal de l'étude était la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS) chez tous les patients. Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement.

Les patients ayant un indice de performance ECOG PS>1, des co-morbidités hépatiques ou rénales significatives, n'étaient pas inclus dans l'étude.

Dans cette étude, l'ensemble de la population a montré un bénéfice pour le critère d'évaluation principal qui était la PFS (risque relatif (Hazard Ratio : HR)=0,71 p<0,0001) et pour le critère d'évaluation secondaire qui était la survie globale (overall survival : OS) (HR=0,81 p=0,0088). Cependant, le plus large bénéfice a été observé dans une analyse exploratoire prédéfinie chez des patients avec mutations activatrices de l'EGFR (n=49) en traduisant un bénéfice substantiel pour la PFS (HR=0,10; IC 95%; 0,04 à 0,25; p<0,0001) et pour la survie globale avec un HR qui était de 0,83 (IC 95%; 0,34 à 2,02). 67% des patients du sous-groupe placebo avec la mutation EGFR positive ont reçu en seconde (ou plus tardive) ligne de traitement EGFR-TKIs.

L'étude BO25460 (IUNO) a été menée chez 643 patients atteints d'un CBNPC avancé sans mutation activatrice de l'EGFR de la tumeur (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21) et qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine.

L'objectif de l'étude était de comparer la survie globale d'une thérapie par Erlotinib en première ligne de traitement de maintenance versus erlotinib administré au moment de la progression de la maladie. L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. La survie globale de Tarceva en première ligne de traitement de maintenance n'était pas supérieure au traitement Tarceva en seconde ligne de traitement chez les patients sans mutation activatrice de l'EGFR de la tumeur (HR=1,02; IC 95%; 0,85 à 1,22; p=0,82). Le critère d'évaluation secondaire PFS n'a pas montré de différence entre Tarceva et placebo en traitement de maintenance (HR=0,94; IC 95%; 0,80 à 1,11; p=0,48).

Sur la base des données de l'étude BO25460 (IUNO), l'utilisation de Tarceva n'est pas recommandée en première ligne de traitement de maintenance chez les patients sans mutation activatrice de l'EGFR.

#### - Traitement du CBNPC après échec d'au moins un régime de chimiothérapie (Tarceva en monothérapie):

L'efficacité et la tolérance de Tarceva en traitement de deuxième/troisième ligne ont été démontrées dans un essai randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo (BR.21) chez 731 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Les patients ont été affectés par randomisation 2:1 à un traitement par Tarceva 150 mg ou placebo, par voie orale, une fois par jour. Les critères d'évaluation de l'étude étaient notamment la survie globale, la survie sans progression (Progression Free Survival: PFS), le taux et la durée de réponse, le délai d'aggravation des symptômes liés au cancer du poumon (toux, dyspnée et douleurs), et la tolérance. Le critère principal de l'étude était la survie.

Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Environ deux tiers des patients étaient de sexe masculin et l'indice de performance initial (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG – performance status (PS)) était de 2 chez environ un tiers des patients et de 3 chez 9% des patients. Une chimiothérapie incluant un sel de platine avait été antérieurement administrée chez 93% des patients du groupe Tarceva et chez 92% des patients du groupe placebo, et respectivement 36% et 37% des patients avaient été traités par un taxane.

Le Risque Relatif (Hazard Ratio (HR)) ajusté de décès dans le groupe Tarceva par rapport au groupe placebo a été de 0,73 (IC95%: 0,60 à 0,87) (p=0,001). Le pourcentage de patients en vie à 12 mois a été de 31,2% dans le groupe Tarceva et de 21,5% dans le groupe placebo. La médiane de survie globale était de 6,7 mois dans le groupe Tarceva (IC95%: 5,5 à 7,8 mois) comparée à 4,7 mois dans le groupe placebo (IC95%: 4,1 à 6,3 mois).

L'effet sur la survie globale était exploré à travers différents sous-groupes de patients. Les effets de Tarceva sur la survie globale étaient similaires chez les patients dont l'ECOG –PS initial était de 2-3 (HR = 0,77 ; IC95%: 0,6-1,0) ou de 0-1 (HR = 0,73 ; IC95%: 0,6-0,9), les hommes (HR = 0,76 ; IC95%: 0,6-0,9) ou les femmes (HR = 0,80 ; IC95%: 0,6-1,1), les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,75 ; IC95%: 0,6-0,9) ou les patients plus âgés (HR = 0,79 ; IC95%: 0,6-1,0), les patients ayant reçu auparavant un seul traitement de chimiothérapie (HR = 0,76, IC95%: 0,6-1,0), ou plus de un traitement de chimiothérapie (HR = 0,75 ; IC95%: 0,6-1,0), les patients Caucasiens (HR=0,79 ; IC95%: 0,6-1,0) ou Asiatiques (HR = 0,61 ; IC95%: 0,4-1,0), les patients avec un adénocarcinome (HR= 0,71 ; IC95%: 0,6-0,9) ou un carcinome épidermoïde (HR = 0,67 ; IC95%: 0,5-0,9), mais pas chez les patients avec d'autres types histologiques (HR 1,04 ; IC95%: 0,7-1,5), les patients diagnostiqués au stade IV (HR = 0,92 ; IC95%: 0,7-1,2) ou diagnostiqué à un stade < IV (HR = 0,65 ; IC95%: 0,5-0,8). Le bénéfice d'erlotinib a été meilleur chez les patients n'ayant jamais fumé (HR survie: 0,42 ; IC95%: 0,28-0,64) comparé aux fumeurs ou anciens fumeurs (HR = 0,87 ; IC95%: 0,71-1,05).

Parmi les 45% de patients dont le statut d'expression EGFR était connu, le Hazard Ratio était de 0,68 (IC95%: 0,49-0,94) pour les patients avec des tumeurs EGFR-positif et de 0,93 (IC95%: 0,63-1,36) pour les patients avec des tumeurs EGFR-négatif (déterminé par IHC en utilisant le kit EGFR pharmaDx et définissant le statut EGFR-négatif comme taux inférieur à 10% des cellules tumorales colorées). Chez les 55% de patients restants, dont le statut d'expression EGFR était inconnu, le HR était de 0,77 (IC95%: 0,61- 0,98).

La survie médiane sans progression (PFS) était de 9,7 semaines dans le groupe Tarceva (IC95%: 8,4 à 12,4 semaines) comparée à 8,0 semaines dans le groupe placebo (IC 95%: 7,9 à 8,1 semaines).

Le taux de réponse objective selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) a été de 8,9% (IC95%: 6,4 à 12,0%) dans le groupe Tarceva.

Les 330 premiers patients ont été évalués de manière centralisée (taux de réponse: 6,2%) ; 401 patients ont été évalués par les investigateurs (taux de réponse: 11,2%).

La durée médiane de réponse a été de 34,3 semaines (allant de 9,7 à plus de 57,6 semaines). La proportion des patients ayant présenté une réponse complète ou partielle ou une stabilisation de la maladie a été de 44,0% dans le groupe Tarceva et de 27,5% dans le groupe placebo (p=0,004).

Un bénéfice en survie a été également observé chez les patients traités par Tarceva n'ayant pas présenté une réponse tumorale objective (selon les critères RECIST). Cela a été montré avec un HR de décès de 0,82 (IC95%: 0,68 à 0,99) chez les patients dont la meilleure réponse a été une stabilisation ou une progression de la maladie.

Tarceva a exercé un effet bénéfique en prolongeant significativement les délais d'aggravation de la toux, de la dyspnée et des douleurs comparativement au placebo.

#### Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine dans l'étude PA.3):

L'efficacité et la tolérance de Tarceva associé à la gemcitabine en traitement de première ligne ont été évaluées dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé, non résecable ou métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par Tarceva ou placebo une fois par jour en traitement continu plus gemcitabine IV (1000 mg/m<sup>2</sup>, Cycle 1 - jours 1, 8, 15, 22, 29, 36 et 43 d'un cycle de 8 semaines ; cycle 2 et cycles ultérieurs - jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 4 semaines [posologie et rythme d'administration de la gemcitabine approuvés dans le traitement du cancer du pancréas: voir le RCP de la gemcitabine]). Tarceva ou le placebo ont été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était la survie globale.

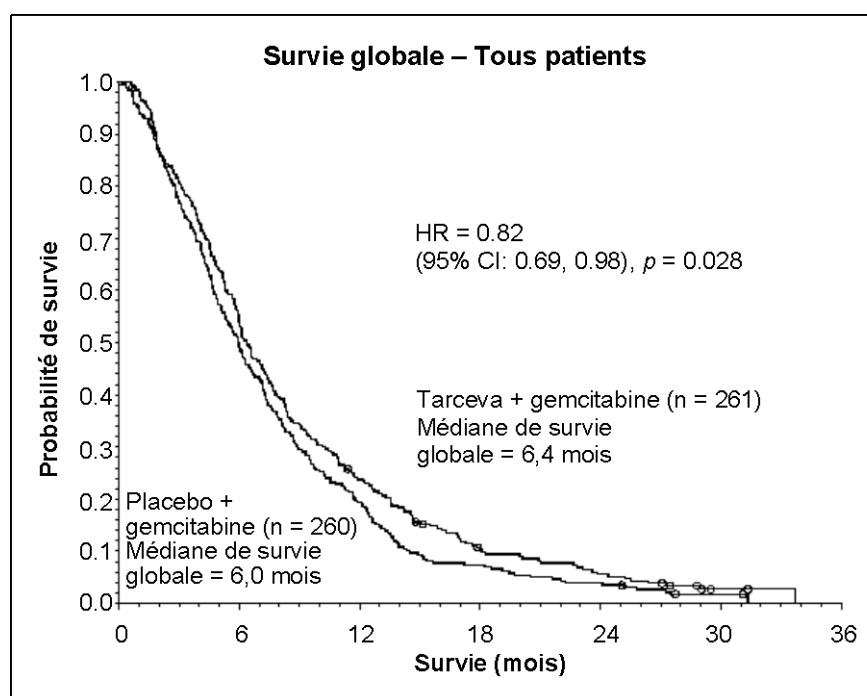
Les caractéristiques démographiques et pathologiques à l'inclusion des patients étaient similaires entre les deux groupes de traitement, Tarceva 100 mg plus gemcitabine ou placebo plus gemcitabine, à l'exception d'une proportion légèrement plus élevée de femmes dans le groupe erlotinib/gemcitabine que dans le groupe placebo/gemcitabine:

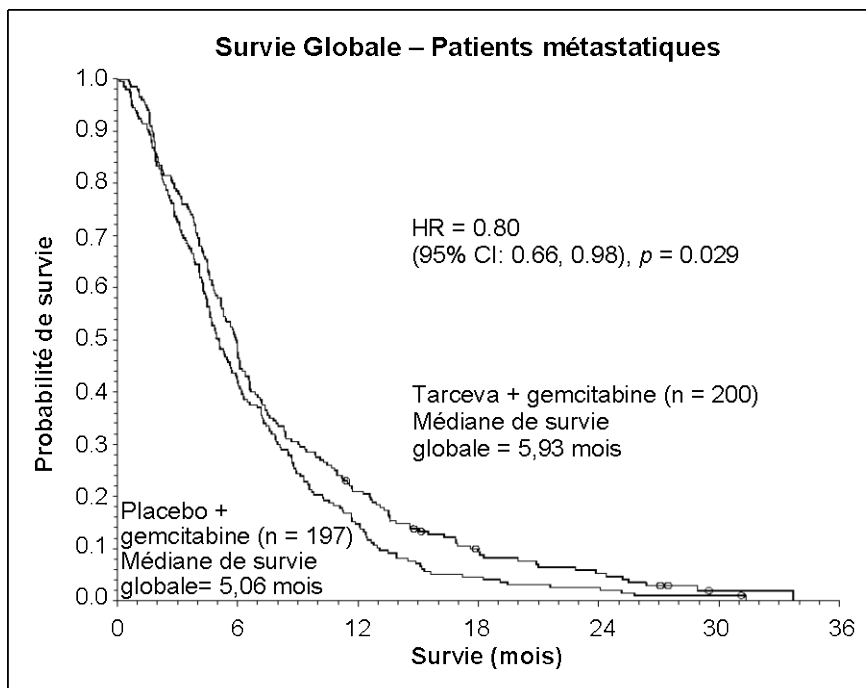
<b>A l'inclusion</b>	<b>Tarceva</b>	<b>Placebo</b>
Femmes	51%	44%
Indice de performance ECOG (PS) = 0	31%	32%
Indice de performance ECOG (PS) = 1	51%	51%
Indice de performance ECOG (PS) = 2	17%	17%
Maladie métastatique à l'inclusion	77%	76%



La survie a été évaluée dans la population en intention de traiter sur la base des données obtenues lors du suivi de la survie. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (les résultats du groupe de patients métastatique et localement avancé proviennent d'une analyse exploratoire des sous-groupes).

Résultats	Tarceva (mois)	Placebo (mois)	$\Delta$ (mois)	IC du $\Delta$	HR	IC du HR	P
Population globale							
Médiane de survie globale	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Moyenne de survie globale	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
Population métastatique							
Médiane de survie globale	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Moyenne de survie globale	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
Population localement avancé							
Médiane de survie globale	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Moyenne de survie globale	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			





Dans une analyse post-hoc, les patients ayant un état clinique favorable à l'inclusion (faible intensité de douleur, bonne qualité de vie et bon indice de performance), peuvent tirer un meilleur bénéfice de Tarceva. Le bénéfice est principalement lié à la présence de douleur de faible intensité.

Dans une analyse post-hoc, les patients sous Tarceva ayant développé une éruption cutanée avaient une survie globale plus longue que les patients n'ayant pas développé d'éruption cutanée (médiane de survie globale 7,2 mois contre 5 mois, risque relatif HR: 0,61).

Quatre-vingt dix pourcent des patients sous Tarceva ont développé une éruption cutanée dans les 44 premiers jours. Le temps médian d'apparition de l'éruption cutanée était de 10 jours.

### Population Pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a levé l'obligation de soumettre les résultats des études conduites avec Tarceva dans tous les sous-groupes d'âge de la population pédiatrique dans les indications du cancer bronchique non à petites cellules et du cancer du pancréas (voir rubrique 4.2 pour information sur l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

**Absorption:** Après administration orale, le pic de concentration plasmatique est obtenu après environ 4 heures. La biodisponibilité absolue a été estimée à 59% dans une étude chez des volontaires sains. La prise d'aliments peut augmenter l'exposition après une prise orale.

**Distribution:** La valeur moyenne du volume apparent de distribution de l'erlotinib est de 232 litres. L'erlotinib diffuse dans les tissus tumoraux chez l'homme. Lors d'une étude menée chez 4 patients, dont 3 atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) et 1 d'un cancer du larynx, recevant une dose orale quotidienne de 150 mg de Tarceva, des dosages effectués sur des prélèvements tumoraux obtenus par excision chirurgicale au 9<sup>ème</sup> jour de traitement ont indiqué des concentrations intra tumorales moyennes d'erlotinib de 1,185 ng/g de tissu, ce qui correspond en moyenne à 63% (intervalle: 5 – 161%) des concentrations plasmatiques maximales observées à l'état d'équilibre. Les principaux métabolites actifs étaient présents dans la tumeur à une concentration moyenne de 160 ng/g de tissu, soit globalement en moyenne 113% (intervalle: 88 – 130%) des concentrations plasmatiques maximales déterminées à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95%. L'erlotinib se lie à l'albumine sérique et à l'alpha-1 glycoprotéine acide ( $\alpha$ 1GPA).

**Biotransformation:** L'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement par le CYP3A4 et, à un moindre degré, par le CYP1A2. Le métabolisme extra hépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib.

Trois voies métaboliques principales ont été identifiées: 1) O-déméthylation d'une ou des deux chaînes latérales, suivie d'une oxydation en acides carboxyliques; 2) oxydation du groupement acétylène suivie d'une hydrolyse en acide arylcarboxylique et 3) hydroxylation aromatique du groupement phénylacétylène. Des dosages *in vitro* et des études de modèles tumoraux *in vivo* ont montré que les principaux métabolites de l'erlotinib, OSI-420 et OSI-413, produits par O-déméthylation de l'une ou l'autre des chaînes latérales exerçaient une activité similaire à celle de l'erlotinib. Ils sont présents dans le plasma à des concentrations inférieures à 10% de celles de l'erlotinib et leurs paramètres pharmacocinétiques sont similaires à ce dernier.

**Elimination:** L'erlotinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les fèces (>90%), l'élimination rénale ne représentant qu'une faible proportion (environ 9%) d'une dose administrée par voie orale. Moins de 2% de la dose administrée oralement sont excrétés sous forme inchangée. Une analyse pharmacocinétique à l'échelon d'une population de 591 patients recevant Tarceva en monothérapie a montré une clairance moyenne apparente de 4,47 l/h et une demi-vie médiane de 36,2 heures. De ce fait, le délai d'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques devrait être voisin de 7-8 jours.

#### Pharmacocinétique dans des populations particulières:

En se basant sur les analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation significative entre la clairance apparente prévue et l'âge, le poids, le sexe et l'origine ethnique des patients n'a été observée. Les facteurs liés au patient et corrélés aux paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib sont la bilirubinémie totale, la concentration en  $\alpha$ -1GPA et être fumeur. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en  $\alpha$ -1GPA ont été associées à une diminution de la clairance de l'erlotinib. La signification clinique de ces différences n'est pas claire. Toutefois, la clairance de l'erlotinib a été augmentée chez les fumeurs. Ceci a été confirmé par une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains non fumeurs ou fumeurs actifs traités par une dose orale unique de 150 mg d'erlotinib. La moyenne géométrique de la  $C_{max}$  était de 1056 ng/mL chez les non fumeurs et 689 ng/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de fumeurs à non fumeurs de 65,2 % (IC95%: 44,3 à 95,9,  $p=0,031$ ). La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-inf}$  était de 18726 ng•h/mL chez les non fumeurs et 6718 ng•h/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de 35,9 % (IC95%: 23,7 à 54,3,  $p<0,0001$ ). La moyenne géométrique de la  $C_{24h}$  était de 288 ng/mL chez les non fumeurs et 34,8 ng/mL chez les fumeurs avec un rapport moyen de 12,1 % (IC95%: 4,82 à 30,2,  $p=0,0001$ ).

Dans l'étude pivotale de phase III dans le CBNPC, les fumeurs actifs ont atteints l'état d'équilibre de l'erlotinib à une concentration plasmatique de 0,65  $\mu$ g/ml ( $n=16$ ) ce qui correspond à une concentration environ 2 fois inférieure à celle d'anciens fumeurs ou ceux qui n'ont jamais fumés (1,28  $\mu$ g/ml,  $n=108$ ). Cet effet était accompagné par une augmentation de 24% de la clairance plasmatique apparente de l'erlotinib. Dans une étude de phase I d'escalade de dose dans le CBNPC chez les patients fumeurs actifs, les analyses pharmacocinétiques à l'état d'équilibre ont montré une augmentation dose dépendante de l'aire sous la courbe de l'erlotinib lorsque la posologie de Tarceva était augmentée de 150 mg à la dose maximale tolérée de 300 mg. Dans cette étude, l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques à une posologie de 300 mg chez les fumeurs actifs était de 1,22  $\mu$ g/ml ( $n=17$ ).

Du fait des résultats des études de pharmacocinétique, lors du traitement par Tarceva, les patients fumeurs devront être encouragés à arrêter, compte tenu de la réduction possible des concentrations plasmatiques d'erlotinib.

Sur la base de l'étude de pharmacocinétique de population, il apparaît que la présence d'un opioïde augmente l'exposition d'environ 11%.

Une seconde analyse de pharmacocinétique de population a été menée et a intégré des données sur l'erlotinib obtenues chez 204 patients atteints d'un cancer du pancréas ayant reçu l'erlotinib en association à la gemcitabine. Cette analyse a démontré que les covariables influençant la clairance de l'erlotinib chez les patients inclus dans l'étude menée dans le cancer du pancréas étaient similaires à celles observées lors de l'analyse pharmacocinétique précédente en monothérapie. Aucun nouvel effet de covariance n'a été identifié. L'administration conjointe de la gemcitabine ne modifie pas la clairance plasmatique de l'erlotinib.

Population pédiatrique: Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie.

Population âgée: Aucune étude n'a été spécifiquement menée chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique: L'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Chez les patients ayant des tumeurs solides et une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), la moyenne géométrique de l'ASC<sub>0-t</sub> et la C<sub>max</sub> de l'erlotinib étaient respectivement de 27000 ng•h/ml et 805 ng/ml comparées à 29300 ng•h/ml et 1090 ng/ml chez les patients ayant une fonction hépatique adéquate y compris ceux ayant un cancer primitif du foie ou des métastases hépatiques. Bien que la différence sur la C<sub>max</sub> était statistiquement significative, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucune donnée n'est disponible quant à l'influence de troubles fonctionnels hépatiques sévères sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, l'augmentation des concentrations sériques en bilirubine totale était associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib.

Insuffisance rénale: L'erlotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de façon significative par voie rénale. Moins de 9% d'une dose unique sont éliminés dans les urines. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation cliniquement significative n'a été observée entre la clairance de l'erlotinib et la clairance de la créatinine. Mais, il n'y a pas de données disponibles chez les patients ayant une clairance de la créatinine <15 ml/min.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les effets d'une administration chronique observés chez au moins une espèce animale ou lors d'une étude chez l'animal ont été notamment cornéens (atrophie, ulcération), cutanés (dégénérescence folliculaires et inflammation, rougeur et alopecie), ovariens (atrophie), hépatiques (nécrose du foie), rénaux (nécrose papillaire et dilatation tubulaire) et du tractus gastro-intestinal (retard de la vidange gastrique et diarrhée). Il a été observé une diminution des paramètres érythrocytaires et une augmentation des leucocytes, principalement des neutrophiles. Des élévations des concentrations en ALAT et ASAT et de la bilirubinémie ont été observées et reliées au traitement. Ces résultats ont été observés à des expositions bien inférieures à celles cliniquement significatives.

Du fait de son mode d'action, l'erlotinib a un potentiel tératogène. Des données issues d'études de la toxicité sur la reproduction menées chez le rat et le lapin, à des doses voisines de la dose maximale tolérée (DMT) et/ou toxiques pour les mères, ont reporté une toxicité de reproduction (embryotoxicité chez les rats, résorption embryonnaire et foetotoxicité chez les lapins) et une toxicité de développement (diminution de la croissance et de la survie chez les jeunes rats), mais n'ont révélé aucun signe de tératogénicité ou d'altération de la fertilité. Ces résultats ont été observés à des expositions cliniquement significatives.

Les études de génotoxicité conventionnelles menées avec l'erlotinib se sont révélées négatives. Des études de carcinogénicité réalisées chez des rats et des souris à des niveaux d'exposition supérieurs au niveau d'exposition thérapeutique humain (respectivement, jusqu'à 2 fois et 10 fois supérieurs en se basant sur la C<sub>max</sub> et/ou l'ASC) ont été négatives.

Une réaction cutanée phototoxique modérée a été observée chez les rats après irradiation par les UV.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé:*

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460)

Carboxyméthylamidon sodique Type A

Laurylsulfate de sodium

Stéarate de magnésium (E470 b)

*Pelliculage du comprimé:*

Hydroxypropyl cellulose (E463)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol

Hypromellose (E464)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée PVC/aluminium contenant 30 comprimés.

### **6.6 Précautions particulières pour l'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Royaume Uni

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/05/311/003

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 19 septembre 2005

Date du dernier renouvellement : 2 juillet 2010

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments,
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Un PGR actualisé sera soumis d'ici mars 2016.



**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tarceva 25 mg comprimés pelliculés  
Erlotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'erlotinib (sous forme de chlorhydrate d'erlotinib).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Se reporter à la notice intérieure pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/05/311/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tarceva 25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tarceva 25 mg comprimés pelliculés  
Erlotinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Ltd.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tarceva 100 mg comprimés pelliculés  
Erlotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'erlotinib (sous forme de chlorhydrate d'erlotinib).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Se reporter à la notice intérieure pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/05/311/002

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tarceva 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tarceva 100 mg comprimés pelliculés  
Erlotinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Ltd.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tarceva 150 mg comprimés pelliculés  
Erlotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'erlotinib (sous forme de chlorhydrate d'erlotinib).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose. Se reporter à la notice intérieure pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION**

Voie orale  
Lire la notice avant utilisation

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/05/311/003

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

tarceva 150 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC:  
SN:  
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Tarceva 150 mg comprimés pelliculés  
Erlotinib

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Roche Registration Ltd.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## **Notice: Information de l'utilisateur**

**Tarceva 25 mg comprimés pelliculés**  
**Tarceva 100 mg comprimés pelliculés**  
**Tarceva 150 mg comprimés pelliculés**  
Erlotinib

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice (voir rubrique 4).

### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Tarceva et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tarceva
3. Comment prendre Tarceva
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tarceva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Tarceva et dans quel cas est-il utilisé ?**

Tarceva contient une substance active appelée erlotinib. Tarceva est un médicament destiné à traiter le cancer en bloquant l'activité d'une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). On sait que cette protéine intervient dans la croissance et la dissémination des cellules cancéreuses.

Tarceva est indiqué chez l'adulte. Ce médicament peut vous être prescrit si vous souffrez d'un cancer du poumon non à petites cellules à un stade avancé. Il peut vous être prescrit en traitement initial ou en traitement si votre maladie reste inchangée après une chimiothérapie initiale sous réserve que les cellules de votre cancer aient des mutations de l'EGFR spécifiques. Il peut également vous être prescrit si la progression n'a pas été arrêtée par une chimiothérapie précédente.

Ce médicament peut vous être également prescrit en association à un autre médicament appelé gemcitabine si vous souffrez d'un cancer du pancréas à un stade métastatique.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tarceva ?**

##### **Ne prenez jamais Tarceva:**

- si vous êtes allergique à l'erlotinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions :**

- si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent augmenter ou diminuer la quantité d'erlotinib dans votre sang ou influencer son effet (par exemple les antifongiques comme le kétoconazole, les inhibiteurs de protéases, l'érythromycine, la clarithromycine, la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques, la rifampicine, la ciprofloxacine, l'oméprazole, la ranitidine, le millepertuis ou les inhibiteurs du protéasome), parlez-en à votre médecin. Dans certains cas, ces médicaments peuvent diminuer l'efficacité ou augmenter les effets indésirables de Tarceva et votre médecin pourra décider qu'un ajustement de votre traitement est nécessaire. Votre médecin devrait éviter de vous traiter avec ces médicaments pendant votre traitement par Tarceva.
- si vous prenez des anticoagulants (médicaments qui participent à la prévention des thromboses ou de la coagulation sanguine, comme par exemple la warfarine), Tarceva peut augmenter votre tendance à saigner. Parlez-en à votre médecin, il devra vous suivre régulièrement au moyen d'analyses sanguines.
- si vous prenez des statines (médicaments qui diminuent le cholestérol dans le sang), Tarceva peut augmenter le risque de troubles musculaires induits par les statines, qui dans de rares cas peuvent mener à une dégradation sévère des muscles (rhabdomyolyse) conduisant à une lésion du rein, parlez-en à votre médecin.
- si vous utilisez des lentilles de contact et/ou si avez eu par le passé des problèmes au niveau des yeux comme une sécheresse sévère des yeux, une inflammation de la partie avant de l'œil (cornée) ou des ulcères au niveau de la partie avant de l'œil, parlez en à votre médecin.

Reportez vous également ci-dessous à «Autres médicaments et Tarceva».

Veuillez indiquer à votre médecin:

- si vous ressentez des difficultés respiratoires soudaines associées à une toux ou une fièvre, car votre médecin peut alors décider de vous traiter par d'autres médicaments et d'interrompre votre traitement par Tarceva ;
- si vous avez une diarrhée, car votre médecin peut alors décider de vous prescrire un antidiarrhéique (par exemple le lopéramide) ;
- immédiatement, si vous avez, de façon sévère et persistante, une diarrhée, des nausées, un manque d'appétit ou des vomissements, car votre médecin peut alors décider d'interrompre votre traitement par Tarceva et pourrait avoir besoin de vous hospitaliser ;
- si vous avez des douleurs abdominales sévères, des cloques importantes ou une desquamation sévère de la peau. Votre médecin peut décider d'interrompre ou d'arrêter définitivement votre traitement ;
- si vous présentez une rougeur ou une douleur de l'œil, aiguë ou qui s'aggrave, une augmentation de larmoiement, une vision floue et/ou une sensibilité à la lumière, parlez en immédiatement à votre médecin ou infirmier(ière) car vous pourriez avoir besoin d'un traitement d'urgence (reportez vous ci-dessous à « Quels sont les effets indésirables éventuels »).
- si vous prenez une statine ou si vous avez des douleurs musculaires inexplicables, un endolorissement, une faiblesse musculaire ou des crampes. Votre médecin peut décider d'interrompre ou d'arrêter définitivement votre traitement.

Reportez vous également à la rubrique 4 «Quels sont les effets indésirables éventuels».

### Maladie du foie ou des reins

On ne sait pas si l'effet de Tarceva est différent en cas d'anomalie du fonctionnement de votre foie ou de vos reins. Ce traitement n'est pas recommandé si vous souffrez de maladie sévère du foie ou du rein.

### Trouble de la glucuroconjugaison comme la maladie de Gilbert

Votre médecin doit vous traiter avec précaution si vous présentez des troubles de la glucuroconjugaison comme la maladie de Gilbert.

### Fumeurs

Il vous est conseillé d'arrêter de fumer si vous êtes traité par Tarceva car fumer peut entraîner une diminution de la quantité de ce médicament dans le sang.

### Enfants et adolescents

Tarceva n'a pas été étudié chez les patients âgés de moins de 18 ans. Ce traitement est déconseillé pour les enfants et les adolescents.

### **Autres médicaments et Tarceva**

Si vous prenez, si vous avez pris récemment ou si vous pourriez prendre un autre médicament, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Tarceva avec aliments et boissons**

Ne prenez pas Tarceva en même temps que des aliments. Veuillez vous reporter également à la rubrique 3 « Comment prendre Tarceva ».

### **Grossesse et allaitement**

Évitez une grossesse pendant le traitement par Tarceva. Si vous êtes en âge de procréer, utilisez une méthode de contraception adéquate pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la prise du dernier comprimé. Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par Tarceva, informez immédiatement votre médecin, qui décidera si le traitement doit être poursuivi.

N'allaitez pas pendant le traitement par Tarceva.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les effets de Tarceva sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, il est très peu probable que votre traitement puisse les affecter.

### Hypersensibilité

#### **Tarceva contient un sucre appelé lactose.**

Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre Tarceva.

## **3. Comment prendre Tarceva ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Les comprimés doivent être pris au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion de nourriture.

Si vous souffrez d'un cancer du poumon, la dose habituelle de Tarceva est de 150 mg chaque jour. Si vous souffrez d'un cancer du pancréas métastatique, la dose habituelle de Tarceva est de 100 mg par jour. Tarceva est associé à un autre médicament, la gemcitabine.

Votre médecin peut ajuster votre posologie par palier de 50 mg. Pour les adaptations de posologie, Tarceva est disponible en dosages de 25 mg, 100 mg ou 150 mg.

### **Si vous avez pris plus de Tarceva que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez rencontrer des effets indésirables plus importants et votre médecin peut interrompre votre traitement.

### **Si vous oubliez de prendre Tarceva**

Si vous avez oublié de prendre une ou plusieurs doses de Tarceva, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Tarceva**

Il est important de prendre Tarceva tous les jours tant que votre médecin vous le prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Contactez votre médecin dès que possible si vous souffrez d'un quelconque des effets indésirables ci-dessous. Dans certains cas, votre médecin pourra décider de réduire votre dose de Tarceva ou d'interrompre le traitement :

- Diarrhée et vomissement (très fréquent: qui peut toucher plus d'une personne sur 10). Une diarrhée persistante et sévère peut conduire à une baisse du potassium dans le sang et à une altération du fonctionnement du rein, en particulier si vous recevez d'autres traitements de chimiothérapie en même temps. Si vous avez une diarrhée plus sévère et persistante, **contactez votre médecin immédiatement** car une hospitalisation pourrait être nécessaire.
- Irritation des yeux due à une conjonctivite/kératoconjonctivite (très fréquent: qui peut toucher plus d'une personne sur 10) et une kératite (fréquent: qui peut toucher au maximum une personne sur 10).
- Une forme d'irritation des poumons appelée affection pulmonaire interstitielle (peu fréquent chez les patients européens: qui peut toucher au maximum une personne sur 100 ; fréquent chez les patients japonais : qui peut toucher au maximum une personne sur 10). Cette maladie peut être également liée à la progression naturelle de votre maladie et peut être fatale dans certains cas. Si vous ressentez des symptômes tels que des difficultés subites à respirer avec une toux ou une fièvre, **contactez immédiatement votre médecin** car vous pourriez souffrir de cette affection. Votre médecin peut décider d'arrêter définitivement votre traitement par Tarceva.
- Des perforations gastrointestinales ont été observées (peu fréquent: qui peut toucher au maximum une personne sur 100). Indiquez à votre médecin si vous avez des douleurs abdominales sévères. Indiquez également à votre médecin si vous avez eu par le passé des ulcères à l'estomac ou une maladie diverticulaire, car ce risque peut être augmenté.
- Dans de rares cas, une insuffisance hépatique a été observée (rare: qui peut toucher au maximum une personne sur 1000). Si vos analyses de sang montrent une modification importante du fonctionnement de votre foie, votre médecin pourrait devoir interrompre votre traitement.

**Effets indésirables très fréquents** (qui peuvent toucher plus d'une personne sur 10):

- Eruption cutanée qui peut survenir ou s'aggraver au niveau des régions exposées au soleil. Si vous vous exposez au soleil, des vêtements protecteurs, et/ou une protection solaire (par exemple à base de filtres minéraux) pourraient être recommandés.
- Infection
- Perte d'appétit, perte de poids
- Dépression
- Maux de tête, altération des sensations tactiles ou engourdissement des membres



- Difficulté à respirer, toux
- Nausée
- Irritation de la bouche
- Maux d'estomac, indigestion et flatulences
- Anomalies des analyses sanguines mesurant le fonctionnement du foie
- Démangeaisons, peau sèche et perte de cheveux
- Fatigue, fièvre, frissons

**Effets indésirables fréquents** (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 10):

- Saignements de nez
- Saignements de l'estomac ou des intestins
- Réactions inflammatoires autour de l'ongle du doigt
- Infection des follicules pileux
- Acné
- Peau craquelée (fissures de la peau)
- Altération de la fonction rénale (lorsque le médicament est pris en dehors des indications approuvées en association avec une chimiothérapie)

**Effets indésirables peu fréquents** (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 100):

- Des modifications des cils
- Des augmentations de la pilosité au niveau du corps et du visage avec une distribution androgénique
- Des modifications des sourcils
- Des ongles cassants et une perte des ongles

**Effets indésirables rares** (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 1000):

- Rougeur ou douleur au niveau de la paume des mains ou de la plante des pieds (Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire)

**Effets indésirables très rares** (qui peuvent toucher au maximum une personne sur 10000):

- Des cas d'ulcération ou de perforation de la cornée
- Des vésicules ou des desquamations importantes de la peau (suggérant un syndrome de Stevens-Johnson)
- Inflammation de la partie colorée de l'oeil

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### **5. Comment conserver Tarceva ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utiliser pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le blister et la boîte après "EXP." La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Que contient Tarceva:

- **La substance active** est l'erlotinib. Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg, 100 mg ou 150 mg d'erlotinib (sous forme de chlorhydrate d'erlotinib) en fonction du dosage.
- **Les autres composants** sont:  
Noyau du comprimé: lactose monohydraté, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique type A, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium (voir également la rubrique 2 concernant le lactose monohydraté).  
Pelliculage du comprimé: hypromellose, hydroxypropyl cellulose, dioxyde de titane, macrogol.

### Qu'est-ce que Tarceva et contenu de l'emballage extérieur

Tarceva 25 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé rond, blanc à jaunâtre, avec gravure « T 25 » sur une face et est disponible en boîte de 30 comprimés.

Tarceva 100 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé rond, blanc à jaunâtre, avec gravure « T 100 » sur une face et est disponible en boîte de 30 comprimés.

Tarceva 150 mg se présente sous forme de comprimé pelliculé rond, blanc à jaunâtre, avec gravure « T 150 » sur une face et est disponible en boîte de 30 comprimés.

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Royaume Uni

### Fabricant

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

### België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

### България

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### Česká republika

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

### Danmark

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

### Deutschland

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

### Lietuva

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

### Malta

(See United Kingdom)

### Nederland

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.  
Tel: +385 1 4722 333

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 – 6 7039831

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.  
Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.  
Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.  
Tel: +44 (0) 1707 366000

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament : <http://www.ema.europa.eu/>