

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tarceva 25 mg

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé blanc à jaunâtre, rond, biconvexe avec inscription «Tarceva 25» et logo jaune brun sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC):

Tarceva est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine. .

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

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 EGFR de la tumeur 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.

Cancer bronchique non à petites cellules:

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

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, réduire 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).

Insuffisance hépatique: 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).

Insuffisance rénale: 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.

Utilisation pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées 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 sévère à l'erlotinib ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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).

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).

Peu fréquemment, des évènements 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. 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. L'incidence globale chez l'ensemble des patients traités par Tarceva au cours des études (dont des études non contrôlées et des études avec chimiothérapie concomitante) a été d'environ 0,6% comparée à 0,2% chez les patients recevant un 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 favorisants tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires.

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).

Des cas de diarrhée 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 (traitements concomitants, 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.

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.

Les patients recevant Tarceva ont un risque augmenté de perforation gastro-intestinale, qui a été peu fréquemment observée. 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).

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.

De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva. D'autres troubles oculaires y compris une repousse anormale des cils, une kératoconjonctivite sèche ou une kératite ont été observés lors d'un traitement par Tarceva. Ces affections sont aussi des facteurs de risque de survenue d'une perforation/ulcération cornéenne. Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des troubles oculaires aigus/aggravés tels qu'une douleur oculaire (voir rubrique 4.8).

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.

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.

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

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

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 augmenté 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 événements 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.

Des élévations de l'INR (International Normalized Ratio) et des hémorragies, y compris digestives, ont été rapportées au cours des études cliniques, dans certains cas en association à la warfarine (voir rubrique 4.8) ou à un AINS. Chez les patients conjointement traités par warfarine ou par un autre dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

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 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 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 H₂, 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.

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 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'ASC₀₋₄₈ 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.

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_{max} 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. 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.

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.

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 événements 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.

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>						
Conjonctivite	12	<1	0	2	<1	0
Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	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 une autre étude de phase III randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo B018192 (SATURN), Tarceva était administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie. SATURN a été réalisée chez 889 patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine, n'a pas montré de nouveaux signaux de tolérance.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans l'étude BO18192 ont été, des éruptions cutanées et des diarrhées (tout grade, respectivement 49 % et 20 %), 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 sont survenues chez respectivement 6% et 2% 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 n'est survenue respectivement que chez 1% et < 1% des patients. 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.

Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine):

Les évènements 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 événements 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 2.

Tableau 2: 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>						
Céphalées	15	<1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Toux	16	0	0	11	0	0

Grade NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
<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>						
Pyréxie	36	3	0	30	4	0
Asthénie	73	14	2	70	13	2
Frissons	12	0	0	9	0	0

*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 1200 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.

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

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

Les événements indésirables très fréquents sont présentés dans les tableaux 1 et 2 et ceux avec une autre fréquence sont résumés ci-dessous.

Affections gastro-intestinales:

Fréquent: Hémorragies gastro-intestinales. Dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine (voir rubrique 4.5) ou d'AINS.

Peu fréquent: Perforations gastro-intestinales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent: Alopécie.

Fréquent (dans PA.3): Sécheresse cutanée.

Fréquent: Paronychie.

Peu fréquent Hirsutisme, modification des sourcils, ongles cassants et perte des ongles.

Peu fréquent Réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation.

Très rarement Des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui dans certains cas ont été fatals.

Affections hépatobiliaires:

Très fréquent (dans PA.3)

Fréquent (dans BR.21): Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques (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.

Rare: 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 (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires:

Fréquent: Kératites.

Fréquent: Conjonctivite dans l'étude PA.3.

Peu fréquent Modifications des cils (y compris cils incarnés, pousse et épaissement excessif des cils).

Très rare Ulcérations et perforations de la cornée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: Epistaxis.

Peu fréquent: Affections Pulmonaires Interstitielles (API) graves, 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).

4.9 Surdosage

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 événements indésirables sévères tels que diarrhées, éruptions cutanées et, possiblement augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques pourraient survenir au-delà de la dose recommandée. 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, code ATC: L01XE03

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.

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

Traitement de maintenance après une première ligne de chimiothérapie :

L'efficacité et la tolérance de Tarceva dans le traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie ont été démontrées 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 et chez les patients dont l'expression de l'EGFR de la tumeur était positive (déterminée par IHC). 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.

- Résultats de la population en ITT :

L'analyse du critère principal, survie sans progression (PFS) chez tous les patients (n=889) a montré un risque relatif (Hazard Ratio HR) pour la PFS de 0,71 (IC 95%, 0,62 à 0,82 ; p<0,0001) dans le groupe traité par Tarceva par rapport au groupe placebo. La survie moyenne sans progression (PFS) était de 22,4 semaines dans le groupe Tarceva comparé à 16 semaines dans le groupe placebo. Les résultats de la PFS ont été confirmés par une revue indépendante des scanners. Les données de qualité de vie ne suggèrent pas d'effet délétère de l'erlotinib comparé au placebo.

Un risque relatif (HR) pour la PFS de 0,69 (IC 95%, 0,58 à 0,82 ; p<0,0001) a été observé dans la population de patients dont l'expression de l'EGFR de la tumeur (déterminée par IHC) était positive (n=621). La survie moyenne sans progression (PFS) était de 22,8 semaines dans le groupe Tarceva (de 0,1 à 78,9 semaines) comparé à 16,2 semaines dans le groupe placebo (de 0,1 à 88,1 semaines). Le taux de survie sans progression à 6 mois était respectivement de 27% et 16% pour Tarceva et le placebo.

Concernant la survie globale, critère d'évaluation secondaire, le HR était de 0,81 (IC 95%, 0,70 à 0,95 ; p= 0,0088). La médiane de la survie globale était de 12,0 mois dans le groupe Tarceva versus 11,0 mois dans le groupe placebo.

Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR avaient le bénéfice le plus important (n=49, HR pour la PFS = 0,10 ; IC 95%, 0,04 à 0,25 ; p< 0,0001). Chez les patients dont l'EGFR de la tumeur était non muté (n=388), le HR pour la PFS était de 0,78 (IC 95%, 0,63 à 0,96 ; p=0,0185) et le HR pour la survie globale était de 0,77 (IC 95%, 0,61 à 0,97 ; p=0,0243).

- Patients avec une maladie stable après chimiothérapie :

Les patients avec une maladie stable (n=487) avaient un HR pour la PFS de 0,68 (IC 95%, 0,56 à 0,83 ; p< 0,0001; médiane à 12,1 semaines dans le groupe Tarceva et à 11,3 semaines dans le groupe placebo) et un HR pour la survie globale de 0,72 (IC 95%, 0,59 à 0,89 ; p= 0,0019 ; médiane à 11,9 mois dans le groupe Tarceva et à 9,6 mois dans le groupe placebo).

L'effet sur la survie globale a été exploré sur différents sous-groupes de patients avec une maladie stable ayant reçu Tarceva. Il n'a pas été montré de différences qualitatives majeures entre les patients avec un carcinome épidermoïde (HR pour la survie globale = 0,67 ; IC 95%, 0,48 – 0,92) et ceux avec un carcinome non épidermoïde (HR pour la survie globale = 0,76 (IC 95%, 0,59 – 1,00) et entre les patients avec mutations activatrices de l'EGFR (HR = 0,48, IC 95%, 0,14 – 1,62) et ceux sans mutation activatrice de l'EGFR (HR = 0,65, IC 95% 0,48 – 0,87). Traitement après échec d'au moins un régime de chimiothérapie

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 ; IC 0,6-1,0) ou de 0-1 (HR = 0,73 ; IC 0,6-0,9), les hommes (HR = 0,76 ; IC 0,6-0,9) ou les femmes (HR = 0,80 ; IC 0,6-1,1), les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,75 ; IC 0,6-0,9) ou les patients plus âgés (HR = 0,79 ; IC 0,6-1,0), les patients ayant reçu auparavant un seul traitement de chimiothérapie (HR = 0,76, IC 0,6-1,0), ou plus de un traitement de chimiothérapie (HR = 0,75 ; IC 0,6-1,0), les patients Caucasiens (HR=0,79 ; IC 0,6-1,0) ou Asiatiques (HR = 0,61 ; IC 0,4-1,0), les patients avec un adénocarcinome (HR=0,71 ; IC 0,6-0,9) ou un carcinome épidermoïde (HR = 0,67 ; IC 0,5-0,9), mais pas chez les patients avec d'autres types histologiques (HR 1,04 ; IC 0,7-1,5), les patients diagnostiqués au stade IV (HR = 0,92 ; IC 0,7-1,2) ou diagnostiqué à un stade < IV (HR = 0,65 ; IC 0,5-0,8). Le bénéfice d'erlotinib a été meilleur chez les patients n'ayant jamais fumé (HR survie: 0,42 ; IC 0,28-0,64) comparé aux fumeurs ou anciens fumeurs (HR = 0,87 ; IC 0,71-1,05).

Parmi les 45% de patients dont le statut d'expression EGFR était connu, le Hazard Ratio était de 0,68 (IC 0,49-0,94) pour les patients avec des tumeurs EGFR-positif et de 0,93 (IC 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 (IC 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/m², 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

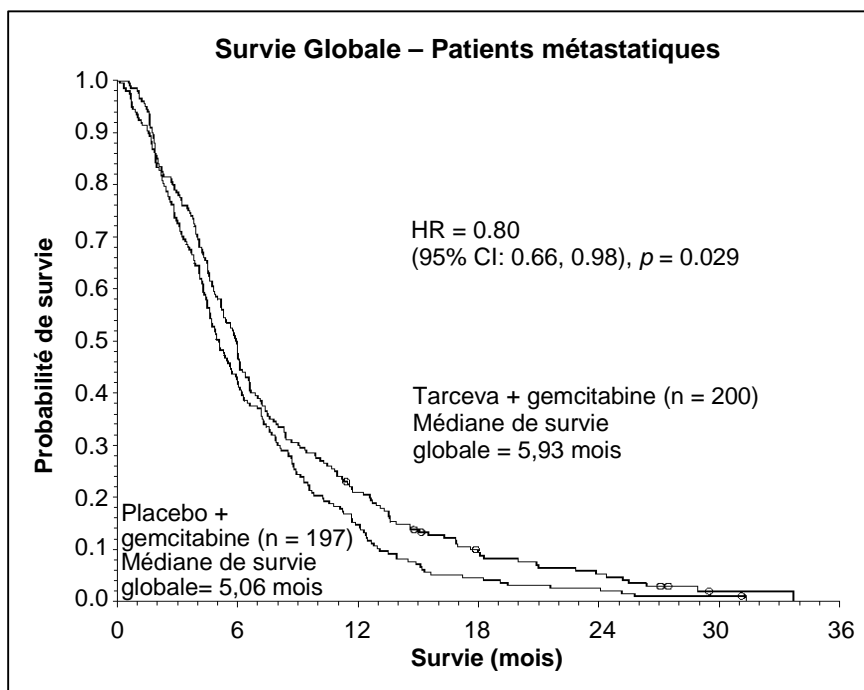
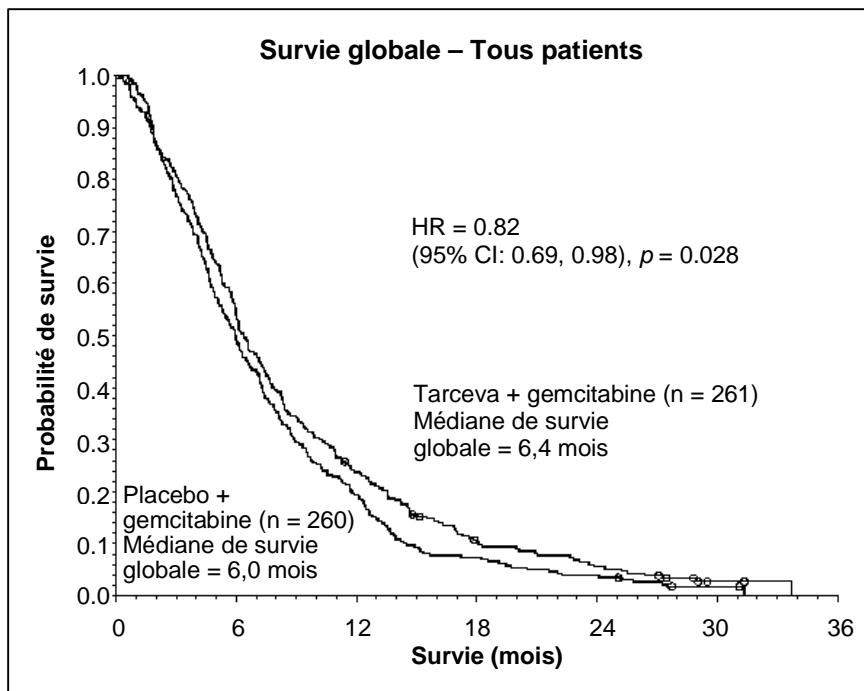
la gemcitabine]). Tarceva ou le placebo ont été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était la survie globale.

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:

A l'inclusion	Tarceva	Placebo
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)	Δ (mois)	IC du Δ	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.

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^{ème} 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 (α 1GPA).

Métabolisme: 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 pharmacocinétique 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 α -1GPA et être fumeur. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en α -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 µg/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 µg/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 µg/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.

Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie ou 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_{0-t} et la C_{max} 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_{max} 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. Les études de carcinogénéicité n'ont pas été réalisées.

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)

Encre d'impression jaune:

Gomme laque (E904)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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.

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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

19 septembre 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tarceva 100 mg

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé blanc à jaunâtre, rond, biconvexe avec inscription « Tarceva 100 » et logo gris sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC):

Tarceva est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

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 EGFR de la tumeur 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.

Cancer bronchique non à petites cellules:

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

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, réduire 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).

Insuffisance hépatique: 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).

Insuffisance rénale: 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.

Utilisation pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées 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 sévère à l'erlotinib ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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).

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).

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. 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. L'incidence globale chez l'ensemble des patients traités par Tarceva au cours des études (dont des études non contrôlées et des études avec chimiothérapie concomitante) a été d'environ 0,6% comparée à 0,2% chez les patients recevant un 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 favorisants tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires.

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).

Des cas de diarrhée 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 (traitements concomitants, 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.

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.

Les patients recevant Tarceva ont un risque augmenté de perforation gastro-intestinale, qui a été peu fréquemment observée. 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).

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.

De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva. D'autres troubles oculaires y compris une repousse anormale des cils, une

kératoconjonctivite sèche ou une kératite ont été observés lors d'un traitement par Tarceva. Ces affections sont aussi des facteurs de risque de survenue d'une perforation/ulcération cornéenne. Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des troubles oculaires aigus/aggravés tels qu'une douleur oculaire (voir rubrique 4.8).

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.

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.

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

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

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 événements 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.

Des élévations de l'INR (International Normalized Ratio) et des hémorragies, y compris digestives, ont été rapportées au cours des études cliniques, dans certains cas en association à la warfarine (voir rubrique 4.8) ou à un AINS. Chez les patients conjointement traités par warfarine ou par un autre dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

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 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 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 H₂, 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.

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 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'ASC₀₋₄₈ 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.

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_{max} 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. 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.

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.

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 événements 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.

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>						
Conjonctivite	12	<1	0	2	<1	0
Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	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 dermatite acnéiforme.

Dans une autre étude de phase III randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo B018192 (SATURN), Tarceva était administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie. SATURN a été réalisée chez 889 patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique après

une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine, n'a pas montré de nouveaux signaux de tolérance.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans l'étude BO18192 ont été, des éruptions cutanées et des diarrhées (tout grade, respectivement 49 % et 20 %), 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 sont survenues chez respectivement 6% et 2% 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 n'est survenue respectivement que chez 1% et < 1% des patients. 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.

Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine):

Les événements 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 événements 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 2.

Tableau 2: 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>						
Céphalées	15	<1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Toux	16	0	0	11	0	0

Grade NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
<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>						
Pyréxie	36	3	0	30	4	0
Asthénie	73	14	2	70	13	2
Frissons	12	0	0	9	0	0

*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 1200 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.

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

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

Les événements indésirables très fréquents sont présentés dans les tableaux 1 et 2 et ceux avec une autre fréquence sont résumés ci-dessous.

Affections gastro-intestinales:

Fréquent: Hémorragies gastro-intestinales. Dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine (voir rubrique 4.5) ou d'AINS.

Peu fréquent: Perforations gastro-intestinales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Fréquent: Alopécie.

Fréquent (dans PA.3): Sécheresse cutanée.

Fréquent: Paronychie.

Peu fréquent Hirsutisme, modification des sourcils, ongles cassants et perte des ongles.

Peu fréquent Réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation.

Très rarement Des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui dans certains cas ont été fatals.

Affections hépatobiliaires:

Très fréquent (dans PA.3)

Fréquent (dans BR.21): Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques (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.

Rare: 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 (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires:

Fréquent: Kératites.

Fréquent: Conjonctivite dans l'étude PA.3.

Peu fréquent Modifications des cils (y compris cils incarnés, pousse et épaissement excessif des cils).

Très rare Ulcérations et perforations de la cornée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: Epistaxis.

Peu fréquent: Affections Pulmonaires Interstitielles (API) graves, 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).

4.9 Surdosage

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 événements indésirables sévères tels que diarrhées, éruptions cutanées et, possiblement augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques pourraient survenir au-delà de la dose recommandée. 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, code ATC: L01XE03

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.

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

Traitement de maintenance après une première ligne de chimiothérapie :

L'efficacité et la tolérance de Tarceva dans le traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie ont été démontrées 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 et chez les patients dont l'expression de l'EGFR de la tumeur était positive (déterminée par IHC). 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.

- Résultats de la population en ITT :

L'analyse du critère principal, survie sans progression (PFS) chez tous les patients (n=889) a montré un risque relatif (Hazard Ratio HR) pour la PFS de 0,71 (IC 95%, 0,62 à 0,82 ; p<0,0001) dans le groupe traité par Tarceva par rapport au groupe placebo. La survie moyenne sans progression (PFS) était de 22,4 semaines dans le groupe Tarceva comparé à 16 semaines dans le groupe placebo. Les résultats de la PFS ont été confirmés par une revue indépendante des scanners. Les données de qualité de vie ne suggèrent pas d'effet délétère de l'erlotinib comparé au placebo.

Un risque relatif (HR) de 0,69 pour la PFS (IC 95%, 0,58 à 0,82 ; p<0,0001) a été observé dans la population de patients dont l'expression de l'EGFR de la tumeur (déterminée par IHC) était positive (n=621). La survie moyenne sans progression (PFS) était de 22,8 semaines dans le groupe Tarceva (de 0,1 à 78,9 semaines) comparé à 16,2 semaines dans le groupe placebo (de 0,1 à 88,1 semaines). Le taux de survie sans progression à 6 mois était respectivement de 27% et 16% pour Tarceva et le placebo.

Concernant la survie globale, critère d'évaluation secondaire, le HR était de 0,81 (IC 95%, 0,70 à 0,95 ; p= 0,0088). La médiane de la survie globale était de 12,0 mois dans le groupe Tarceva versus 11,0 mois dans le groupe placebo.

Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR avaient le bénéfice le plus important (n=49, HR pour la PFS = 0,10 ; IC 95%, 0,04 à 0,25 ; p< 0,0001). Chez les patients dont l'EGFR de la tumeur était non muté (n=388), le HR pour la PFS était de 0,78 (IC 95%, 0,63 à 0,96 ; p=0,0185) et le HR pour la survie globale était de 0,77 (IC 95%, 0,61 à 0,97 ; p=0,0243).

- Patients avec une maladie stable après chimiothérapie :

Les patients avec une maladie stable (n=487) avaient un HR pour la PFS de 0,68 (IC 95%, 0,56 à 0,83 ; p<0,0001 ; médiane à 12,1 semaines dans le groupe Tarceva et à 11,3 semaines dans le groupe placebo) et un HR pour la survie globale de 0,72 (IC 95%, 0,59 à 0,89 ; p=0,0019 ; médiane à 11,9 mois dans le groupe Tarceva et à 9,6 mois dans le groupe placebo).

L'effet sur la survie globale a été exploré sur différents sous-groupes de patients avec une maladie stable ayant reçu Tarceva. Il n'a pas été montré de différences qualitatives majeures entre les patients avec un carcinome épidermoïde (HR pour la survie globale = 0,67 ; IC 95%, 0,48 – 0,92) et ceux avec un carcinome non épidermoïde (HR pour la survie globale = 0,76 (IC 95%, 0,59 – 1,00) et entre les patients avec mutations activatrices de l'EGFR (HR = 0,48, IC 95%, 0,14 – 1,62) et ceux sans mutation activatrice de l'EGFR (HR = 0,65, IC 95% 0,48 – 0,87).

Traitement après échec d'au moins un régime de chimiothérapie :

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 ; IC 0,6-1,0) ou de 0-1 (HR = 0,73 ; IC 0,6-0,9), les hommes (HR = 0,76 ; IC 0,6-0,9) ou les femmes (HR = 0,80 ; IC 0,6-1,1), les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,75 ; IC 0,6-0,9) ou les patients plus âgés (HR = 0,79 ; IC 0,6-1,0), les patients ayant reçu auparavant un seul traitement de chimiothérapie (HR = 0,76, IC 0,6-1,0), ou plus de un traitement de chimiothérapie (HR = 0,75 ; IC 0,6-1,0), les patients Caucasiens (HR=0,79 ; IC 0,6-1,0) ou Asiatiques (HR = 0,61 ; IC 0,4-1,0), les patients avec un adénocarcinome (HR=0,71 ; IC 0,6-0,9) ou un carcinome épidermoïde (HR = 0,67 ; IC 0,5-0,9), mais pas chez les patients avec d'autres types histologiques (HR 1,04 ; IC 0,7-1,5), les patients diagnostiqués au stade IV (HR = 0,92 ; IC 0,7-1,2) ou diagnostiqué à un stade < IV (HR = 0,65 ; IC 0,5-0,8). Le bénéfice d'erlotinib a été meilleur chez les patients n'ayant jamais fumé (HR survie: 0,42 ; IC 0,28-0,64) comparé aux fumeurs ou anciens fumeurs (HR = 0,87 ; IC 0,71-1,05).

Parmi les 45% de patients dont le statut d'expression EGFR était connu, le Hazard Ratio était de 0,68 (IC 0,49-0,94) pour les patients avec des tumeurs EGFR-positif et de 0,93 (IC 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 (IC 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/m², 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

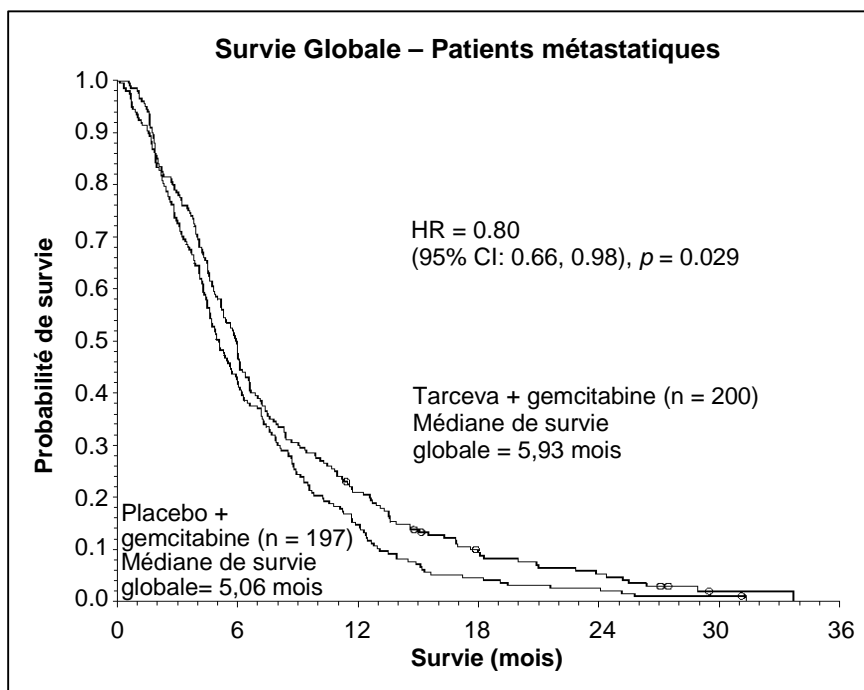
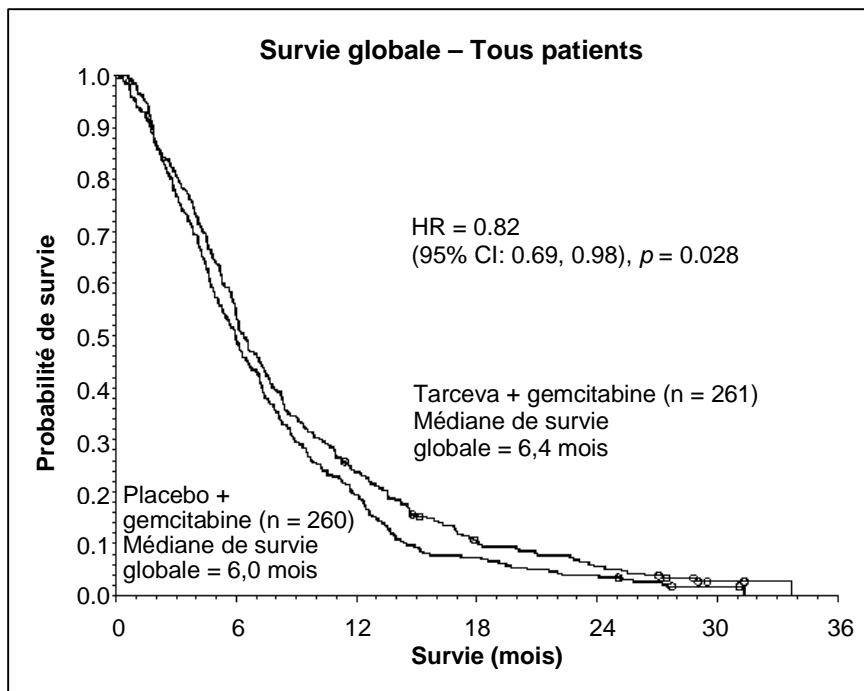
la gemcitabine]). Tarceva ou le placebo ont été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était la survie globale.

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:

A l'inclusion	Tarceva	Placebo
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)	Δ (mois)	IC du Δ	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.

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^{ème} 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 (α 1GPA).

Métabolisme: 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 pharmacocinétique 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 α -1GPA et être fumeur. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en α -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 µg/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 µg/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 µg/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.

Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie ou 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_{0-t} et la C_{max} 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_{max} 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. Les études de carcinogénécité n'ont pas été réalisées.

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)

Encre d'impression grise:

Gomme laque (E904)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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.

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 RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

19 septembre 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tarceva 150 mg

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé blanc à jaunâtre, rond, biconvexe avec inscription « Tarceva 150 » et logo brun sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC):

Tarceva est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

Tarceva est également indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

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 EGFR de la tumeur 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.

Cancer bronchique non à petites cellules:

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

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, réduire 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).

Insuffisance hépatique: 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).

Insuffisance rénale: 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.

Utilisation pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées 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 sévère à l'erlotinib ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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).

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).

Peu fréquemment, des évènements 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. 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. L'incidence globale chez l'ensemble des patients traités par Tarceva au cours des études (dont des études non contrôlées et des études avec chimiothérapie concomitante) a été d'environ 0,6% comparée à 0,2% chez les patients recevant un 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 favorisants tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires.

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).

Des cas de diarrhée 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 (traitements concomitants, 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.

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.

Les patients recevant Tarceva ont un risque augmenté de perforation gastro-intestinale, qui a été peu fréquemment observée. 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).

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.

De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva. D'autres troubles oculaires y compris une repousse anormale des cils, une kératoconjonctivite sèche ou une kératite ont été observés lors d'un traitement par Tarceva. Ces affections sont aussi des facteurs de risque de survenue d'une perforation/ulcération cornéenne. Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des troubles oculaires aigus/aggravés tels qu'une douleur oculaire (voir rubrique 4.8).

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.

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.

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

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

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 augmenté 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 événements 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.

Des élévations de l'INR (International Normalized Ratio) et des hémorragies, y compris digestives, ont été rapportées au cours des études cliniques, dans certains cas en association à la warfarine (voir rubrique 4.8) ou à un AINS. Chez les patients conjointement traités par warfarine ou par un autre dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.

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 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 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 H2, 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.

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 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'ASC₀₋₄₈ 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.

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_{max} 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'y a pas d'étude sur l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. 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.

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.

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 événements 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.

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>						
Conjonctivite	12	<1	0	2	<1	0
Kératoconjonctivite sèche	12	0	0	3	0	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 dermatite acnéiforme.

Dans une autre étude de phase III randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo B018192 (SATURN), Tarceva était administré en maintenance après une première ligne de chimiothérapie. SATURN a été réalisée chez 889 patients ayant un CBNPC avancé, récurrent ou métastatique après une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine, n'a pas montré de nouveaux signaux de tolérance.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans l'étude BO18192 ont été, des éruptions cutanées et des diarrhées (tout grade, respectivement 49 % et 20 %), 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 sont survenues chez respectivement 6% et 2% 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 n'est survenue respectivement que chez 1% et < 1% des patients. 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.

Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine):

Les événements 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 événements 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 2.

Tableau 2: 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>						
Céphalées	15	<1	0	10	0	0
Neuropathie	13	1	<1	10	<1	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>						
Toux	16	0	0	11	0	0

Grade NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Tout Grade	3	4	Tout Grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
<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>						
Pyréxie	36	3	0	30	4	0
Asthénie	73	14	2	70	13	2
Frissons	12	0	0	9	0	0

*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 1200 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.

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

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

Les événements indésirables très fréquents sont présentés dans les tableaux 1 et 2 et ceux avec une autre fréquence sont résumés ci-dessous.

Affections gastro-intestinales:

Fréquent: Hémorragies gastro-intestinales. Dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine (voir rubrique 4.5) ou d'AINS.

Peu fréquent: Perforations gastro-intestinales.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent: Alopécie.

Fréquent (dans PA.3): Sécheresse cutanée.

Fréquent: Paronychie.

Peu fréquent Hirsutisme, modification des sourcils, ongles cassants et perte des ongles.

Peu fréquent Réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation.

Très rarement Des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson / syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui dans certains cas ont été fatals.

Affections hépatobiliaires:

Très fréquent (dans PA.3)

Fréquent (dans BR.21): Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques (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.

Rare: 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 (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires:

Fréquent: Kératites.

Fréquent: Conjonctivite dans l'étude PA.3.

Peu fréquent Modifications des cils (y compris cils incarnés, pousse et épaissement excessif des cils).

Très rare Ulcérations et perforations de la cornée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquent: Epistaxis.

Peu fréquent: Affections Pulmonaires Interstitielles (API) graves, 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).

4.9 Surdosage

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 événements indésirables sévères tels que diarrhées, éruptions cutanées et, possiblement augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques pourraient survenir au-delà de la dose recommandée. 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, code ATC: L01XE03

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.

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

Traitement de maintenance après une première ligne de chimiothérapie :

L'efficacité et la tolérance de Tarceva dans le traitement de maintenance du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie ont été démontrées 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 et chez les patients dont l'expression de l'EGFR de la tumeur était positive (déterminée par IHC). 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.

- Résultats de la population en ITT :

L'analyse du critère principal, survie sans progression (PFS) chez tous les patients (n=889) a montré un risque relatif (Hazard Ratio HR) pour la PFS de 0,71 (IC 95%, 0,62 à 0,82 ; p<0,0001) dans le groupe traité par Tarceva par rapport au groupe placebo. La survie moyenne sans progression (PFS) était de 22,4 semaines dans le groupe Tarceva comparé à 16 semaines dans le groupe placebo. Les résultats de la PFS ont été confirmés par une revue indépendante des scanners. Les données de qualité de vie ne suggèrent pas d'effet délétère de l'erlotinib comparé au placebo.

Un risque relatif (HR) de 0,69 pour la PFS (IC 95%, 0,58 à 0,82 ; p<0,0001) a été observé dans la population de patients dont l'expression de l'EGFR de la tumeur (déterminée par IHC) était positive (n=621). La survie moyenne sans progression (PFS) était de 22,8 semaines dans le groupe Tarceva (de 0,1 à 78,9 semaines) comparé à 16,2 semaines dans le groupe placebo (de 0,1 à 88,1 semaines). Le taux de survie sans progression à 6 mois était respectivement de 27% et 16% pour Tarceva et le placebo.

Concernant la survie globale, critère d'évaluation secondaire, le HR était de 0,81 (IC 95%, 0,70 à 0,95 ; p= 0,0088). La médiane de la survie globale était de 12,0 mois dans le groupe Tarceva versus 11,0 mois dans le groupe placebo.

Les patients avec mutations activatrices de l'EGFR avaient le bénéfice le plus important (n=49, HR pour la PFS = 0,10 ; IC 95%, 0,04 à 0,25 ; p< 0,0001). Chez les patients dont l'EGFR de la tumeur était non muté (n=388), le HR pour la PFS était de 0,78 (IC 95%, 0,63 à 0,96 ; p=0,0185) et le HR pour la survie globale était de 0,77 (IC 95%, 0,61 à 0,97 ; p=0,0243).

- Patients avec une maladie stable après chimiothérapie :

Les patients avec une maladie stable (n=487) avaient un HR pour la PFS de 0,68 (IC 95%, 0,56 à 0,83 ; p<0,0001 ; médiane à 12,1 semaines dans le groupe Tarceva et à 11,3 semaines dans le groupe placebo) et un HR pour la survie globale de 0,72 (IC 95%, 0,59 à 0,89 ; p=0,0019 ; médiane à 11,9 mois dans le groupe Tarceva et à 9,6 mois dans le groupe placebo).

L'effet sur la survie globale a été exploré sur différents sous-groupes de patients avec une maladie stable ayant reçu Tarceva. Il n'a pas été montré de différences qualitatives majeures entre les patients avec un carcinome épidermoïde (HR pour la survie globale = 0,67 ; IC 95%, 0,48 – 0,92) et ceux avec un carcinome non épidermoïde (HR pour la survie globale = 0,76 (IC 95%, 0,59 – 1,00) et entre les patients avec mutations activatrices de l'EGFR (HR = 0,48, IC 95%, 0,14 – 1,62) et ceux sans mutation activatrice de l'EGFR (HR = 0,65, IC 95% 0,48 – 0,87).

Traitement après échec d'au moins un régime de chimiothérapie :

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 ; IC 0,6-1,0) ou de 0-1 (HR = 0,73 ; IC 0,6-0,9), les hommes (HR = 0,76 ; IC 0,6-0,9) ou les femmes (HR = 0,80 ; IC 0,6-1,1), les patients âgés de moins de 65 ans (HR = 0,75 ; IC 0,6-0,9) ou les patients plus âgés (HR = 0,79 ; IC 0,6-1,0), les patients ayant reçu auparavant un seul traitement de chimiothérapie (HR = 0,76, IC 0,6-1,0), ou plus de un traitement de chimiothérapie (HR = 0,75 ; IC 0,6-1,0), les patients Caucasiens (HR=0,79 ; IC 0,6-1,0) ou Asiatiques (HR = 0,61 ; IC 0,4-1,0), les patients avec un adénocarcinome (HR=0,71 ; IC 0,6-0,9) ou un carcinome épidermoïde (HR = 0,67 ; IC 0,5-0,9), mais pas chez les patients avec d'autres types histologiques (HR 1,04 ; IC 0,7-1,5), les patients diagnostiqués au stade IV (HR = 0,92 ; IC 0,7-1,2) ou diagnostiqué à un stade < IV (HR = 0,65 ; IC 0,5-0,8). Le bénéfice d'erlotinib a été meilleur chez les patients n'ayant jamais fumé (HR survie: 0,42 ; IC 0,28-0,64) comparé aux fumeurs ou anciens fumeurs (HR = 0,87 ; IC 0,71-1,05).

Parmi les 45% de patients dont le statut d'expression EGFR était connu, le Hazard Ratio était de 0,68 (IC 0,49-0,94) pour les patients avec des tumeurs EGFR-positif et de 0,93 (IC 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 (IC 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/m², 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

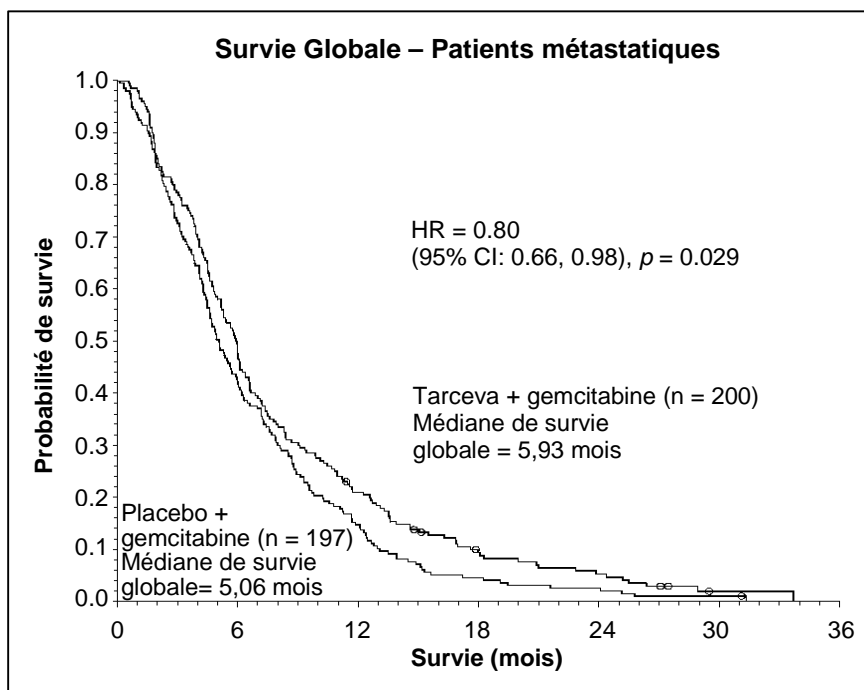
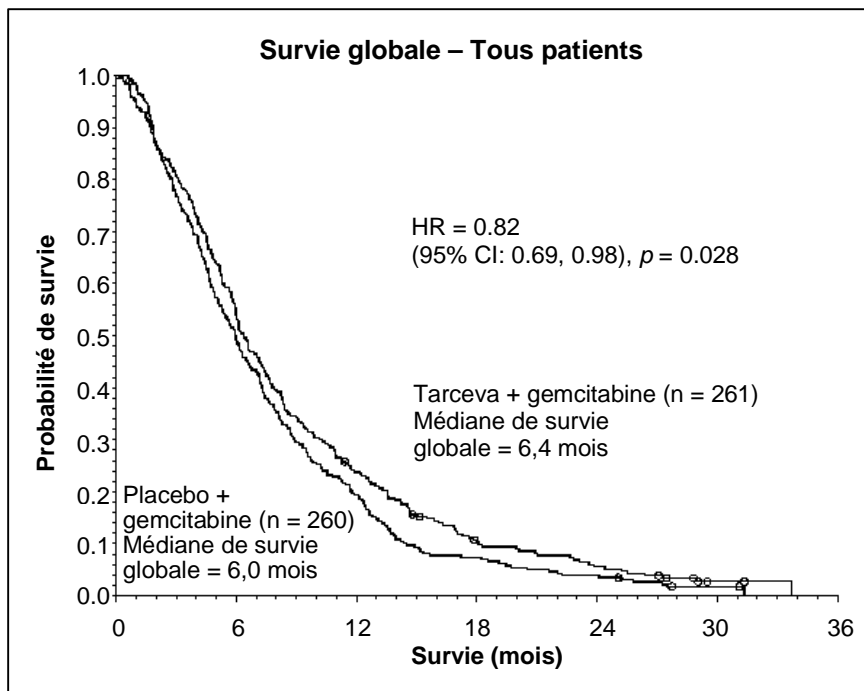
d'administration de la gemcitabine approuvés dans le traitement du cancer du pancréas: voir le RCP de la gemcitabine]). Tarceva ou le placebo ont été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était 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:

A l'inclusion	Tarceva	Placebo
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)	Δ (mois)	IC du Δ	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.

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^{ème} 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 (α 1GPA).

Métabolisme: 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 pharmacocinétique sont similaires à ce dernier.

Élimination: 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 α -1GPA et être fumeur. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en α -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 µg/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 µg/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 µg/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.

Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie ou 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_{0-t} et la C_{max} 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_{max} 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. Les études de carcinogénéicité n'ont pas été réalisées.

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)

Encre d'impression brune:

Gomme laque (E904)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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.

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

19 septembre 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION 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 RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les études et activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 1.1 du plan de gestion des risques (PGR) adoptée et présentée dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'EMA.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 25 mg comprimés pelliculés
Erlotinib

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

Chaque comprimé 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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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/1/05/311/001

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

**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 ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 100 mg comprimés pelliculés
Erlotinib

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

Chaque comprimé 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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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

**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 ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR EN CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tarceva 150 mg comprimés pelliculés
Erlotinib

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

Chaque comprimé 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 PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue 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/1/05/311/003

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

**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.

- 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 quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans 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. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Tarceva
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE TARCEVA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

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

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 soit si votre maladie reste inchangée après une chimiothérapie initiale, soit 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 A CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE TARCEVA

Ne prenez jamais Tarceva:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'erlotinib ou à l'un des autres composants contenus dans Tarceva.

Faites attention avec Tarceva:

- si vous prenez d'autres médicaments, car ils peuvent augmenter ou diminuer la quantité d'erlotinib dans votre sang (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 ou le millepertuis). Dans certains cas, ces médicaments peuvent diminuer l'efficacité ou augmenter les effets indésirables de Tarceva et votre médecin peut 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 (par exemple warfarine ou autres dérivés de la coumarine), parce que Tarceva peut augmenter votre risque de saignement. Dans ce cas, votre médecin devrait vous suivre régulièrement au moyen d'analyses sanguines.

Reportez vous également ci-dessous à «Prise d'autres médicaments».

Veillez 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, des problèmes oculaires aigus ou aggravés (par exemple une douleur oculaire). 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».

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.

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

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.

Prise d'autres médicaments:

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons:

Ne prenez pas Tarceva en même temps que des aliments.

Enfants et adolescents

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

Grossesse et allaitement

Evitez 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.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

N'allaitez pas pendant le traitement par Tarceva.

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.

Informations importantes concernant certains composants de Tarceva:

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

Prenez Tarceva en respectant toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Tarceva est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Effets indésirables très fréquents (apparaissant chez plus de 1 patient sur 10): éruption cutanée et diarrhée, ainsi que, démangeaisons, peau sèche, perte de cheveux, irritation des yeux due à une conjonctivite ou une kératoconjonctivite, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements, irritation de la bouche, maux d'estomac, indigestion, flatulences, fatigue, fièvre, frissons, difficultés à respirer, toux, infection, maux de tête, altération des sensations tactiles ou engourdissement des membres, dépression et anomalies des analyses sanguines mesurant le fonctionnement du foie. Dans de rares cas (survenant chez moins d'un patient sur 1000), une insuffisance hépatique a été observée. Si vos analyses de sang montrent une modification importante du fonctionnement de votre foie, votre médecin pourra interrompre votre traitement. Une diarrhée sévère et persistante peut conduire à une diminution du potassium dans le sang et à une insuffisance rénale, en particulier si vous recevez d'autres chimiothérapies en même temps. Si vous présentez des diarrhées sévères ou persistantes, contactez immédiatement votre médecin car une hospitalisation pourrait être nécessaire.

Une éruption cutanée peut survenir ou s'aggraver dans des régions exposées au soleil. Si vous vous exposez au soleil, des vêtements protecteurs, et/ou une protection solaire (par exple à base de filtres minéraux) peuvent être recommandés.

Effets indésirables fréquents (apparaissant chez moins de 1 patient sur 10): saignements de l'estomac ou des intestins, et saignements de nez et irritation des yeux due à une kératite.

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

Effet indésirable grave peu fréquent (apparaissant chez moins de 1 patient sur 100): forme rare d'irritation des poumons appelée affection pulmonaire interstitielle. 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 il se peut que vous souffriez de cette affection. Votre médecin peut décider d'arrêter définitivement votre traitement par Tarceva.

Des modifications des cheveux et des ongles ont été observées. Ces cas étaient pour la plupart non graves. Ils comprenaient des réactions inflammatoires autour de l'ongle du doigt (fréquent), des augmentations de la pilosité au niveau du corps et du visage avec une distribution androgénique (peu fréquent), des modifications des cils et sourcils (peu fréquent), des ongles cassants et une perte des ongles (peu fréquent).

Peu fréquemment (apparaissant chez moins d'un patient sur 100), des perforations gastro-intestinales ont été observées. 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 peptiques ou une maladie diverticulaire, car ce risque peut être augmenté.

Les effets indésirables suivants ont été observés très rarement (chez moins d'un patient sur 10 000) : 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).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER TARCEVA

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

Ne pas utiliser Tarceva 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.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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.
Pelliculage du comprimé: hypromellose, hydroxypropyl cellulose, dioxyde de titane, macrogol.
Encre d'impression:
Tarceva 25 mg: gomme laque, oxyde de fer jaune
Tarceva 100 mg: gomme laque, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, dioxyde de titane
Tarceva 150 mg: gomme laque, oxyde de fer rouge

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 inscription « Tarceva 25 » et logo en jaune brun 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 inscription « Tarceva 100 » et logo en gris 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 inscription « Tarceva 150 » et logo en brun sur une face et est disponible en boîte de 30 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant:

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-Whylen
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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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 approuvée en

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