

Tarceva[®]

Composition

Principes actifs

Erlotinibum ut erlotinibi hydrochloridum.

Excipients

Noyau du comprimé:

Cellulosum microcristallinum, magnesii stearas

Tarceva 25 mg: lactosum monohydricum 28 mg, carmellosum natricum (E466) 8 mg, natrii laurilsulfas (E487) 1 mg (soit 2 mg de sodium par comprimé).

Tarceva 100 mg: lactosum monohydricum 70 mg, carmellosum natricum (E466) 24 mg, natrii laurilsulfas (E487) 3 mg (soit 6 mg de sodium par comprimé).

Tarceva 150 mg: lactosum monohydricum 104 mg, carmellosum natricum (E466) 36 mg, natrii laurilsulfas (E487) 4,5 mg (soit 9 mg de sodium par comprimé).

Pelliculage du comprimé:

Hypromellosum, hydroxypropylcellulosum, titanii dioxidum, macrogolum 400.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés à 25 mg, 100 mg et 150 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Tarceva est indiqué dans le traitement de première ligne et d'entretien de patients souffrant de cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique (CBNPC) et présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

Tarceva est indiqué dans le traitement de patients souffrant de cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique, après échec d'au moins une chimiothérapie.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement par Tarceva ne doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients cancéreux.

Le statut mutationnel de l'EGFR doit être déterminé avant le traitement de première ligne ou d'entretien par Tarceva chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique.

Les mutations du récepteur à l'EGF doivent être attestées à l'aide d'un test validé.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Posologie usuelle

La dose recommandée de Tarceva est de 150 mg une fois par jour. Elle doit être prise au moins une heure avant ou au plus tôt deux heures après les repas.

Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables / d'interactions

Si une diminution de la dose est nécessaire, celle-ci doit avoir lieu par paliers de 50 mg (voir sous «Mises en garde et précautions»).

En cas d'administration concomitante de Tarceva et d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4, une réduction de la dose de Tarceva est nécessaire (voir sous «Interactions»).

Pour l'utilisation simultanée avec des inhibiteurs de la pompe à protons, des anti-H2 ou des antiacides, voir sous «Interactions».

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

L'erlotinib est essentiellement métabolisé par le foie et éliminé avec la bile (voir à la rubrique «Pharmacocinétique»). Chez les patients avec atteinte modérée de la fonction hépatique (score de Child-Pugh de 7 à 9), l'exposition à l'erlotinib était comparable à celle observée chez les patients dont la fonction hépatique était normale. Néanmoins, Tarceva devrait être administré avec prudence chez les patients présentant des transaminases élevées. En cas de survenue d'effets indésirables graves, il convient de réduire la dose voire d'interrompre le traitement (voir à la rubrique «Mises en garde et précautions»). La sécurité et l'efficacité de Tarceva n'ont pas été étudiées chez les patients avec cirrhose hépatique ou avec métastases hépatiques étendues (voir à la rubrique «Mises en garde et précautions»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

La sécurité et l'efficacité de Tarceva n'ont pas été étudiées chez l'insuffisant rénal.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Tarceva n'ont pas été étudiées chez des patients de moins de 18 ans pour les indications approuvées.

Mode d'administration

Voie orale

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Mises en garde et précautions

Pneumopathie interstitielle

De rares cas de pneumopathie interstitielle (ILD), certains d'issue fatale, ont été signalés chez des patients traités par Tarceva pour cancer bronchique non à petites cellules ou autre tumeur solide au stade avancé. Dans l'étude d'homologation pivot BR.21 sur le cancer bronchique non à petites cellules, l'incidence des pneumopathies interstitielles a été de 0,8% tant sous placebo que sous Tarceva. Dans une méta-analyse d'études cliniques contrôlées et randomisées, menées avec des ITK de l'EGFR en cas de CBNPC, l'incidence des événements de type ILD a été de 0,9% chez les patients traités par Tarceva et de 0,4% dans les bras témoins. Chez les patients traités par les ITK de l'EGFR utilisés dans le cadre de cette méta-analyse, l'incidence globale des événements de type ILD a été de 1,2% et le risque relatif de mortalité a été de 1,96 dans ce groupe par rapport au groupe témoin. Chez les patients soupçonnés de présenter une pneumopathie interstitielle, les diagnostics communiqués ont par exemple été les suivants: pneumopathie inflammatoire et alvéolite, pneumonie interstitielle, pneumopathie interstitielle, bronchiolite oblitérante, fibrose pulmonaire, insuffisance respiratoire aiguë (SDRA) et infiltrat pulmonaire. Dans la plupart des cas, d'autres facteurs étaient impliqués, tels qu'une chimiothérapie antérieure ou concomitante, une radiothérapie préalable, une affection préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou une infection pulmonaire. Chez les patients présentant des symptômes pulmonaires aigus d'apparition nouvelle et/ou une aggravation inexplicable de tels symptômes - dyspnée, toux et fièvre, par exemple -, le traitement par Tarceva doit être interrompu jusqu'à ce que l'origine de ces phénomènes ait été élucidée. Si l'on diagnostique une pneumopathie interstitielle, l'administration de Tarceva doit être arrêtée et un traitement approprié mis en route en cas de besoin.

Diarrhée, déshydratation, troubles de l'équilibre électrolytique et insuffisance rénale

Des patients ayant reçu Tarceva ont souffert de diarrhée; en cas d'intensité modérée à sévère, celle-ci doit être traitée par le lopéramide. Dans certains cas, une réduction de la dose de Tarceva peut être nécessaire. Si un patient présente une diarrhée, des nausées, une perte d'appétit ou des vomissements, à caractère sévère ou persistant, associés à une déshydratation, le traitement par Tarceva doit être arrêté et la déshydratation traitée par des mesures adéquates. Ceci est particulièrement valable en cas de présence simultanée de facteurs de risque aggravants (médicaments, symptômes, maladies ou autres facteurs prédisposants tels qu'un âge avancé). Après un bilan préalable soigneux, il faut envisager une réhydratation intraveineuse. De rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (y compris d'issue fatale) ont été signalés. Certains cas d'insuffisance rénale étaient dus à une déshydratation sévère, principalement chez les patients traités par le lopéramide pour une diarrhée ou à la suite de vomissements et/ou d'inappétence, tandis que dans d'autres cas, une chimiothérapie simultanée jouait un rôle. En cas de risque de déshydratation, il

Information professionnelle des médicaments à usage humain

convient en outre de surveiller la fonction rénale et les électrolytes sériques, y compris le taux de potassium.

On dispose de données limitées relatives au retentissement du traitement par Tarceva sur un allongement de l'intervalle QT. Avant le début du traitement, il convient de faire un électrocardiogramme. En cas d'allongement préexistant de l'intervalle QT ou d'administration concomitante de médicaments prolongeant cet intervalle, un traitement par Tarceva ne doit être envisagé qu'avec précaution.

Tarceva doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des taux accrus de transaminases. Chez les patients souffrant de cirrhose hépatique ou de métastases hépatiques étendues, la sécurité et l'efficacité de Tarceva n'ont pas été étudiées.

Hépatite, insuffisance hépatique

De rares cas d'insuffisance hépatique (y compris d'issue fatale) ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva. Les facteurs de risque présents simultanément étaient une affection hépatique préexistante ou un traitement hépatotoxique associé. Des contrôles réguliers de la fonction hépatique doivent donc être envisagés chez de tels patients. Le traitement par Tarceva doit être interrompu en cas de modification sévère de la fonction hépatique.

Perforation gastro-intestinale

Les patients qui reçoivent Tarceva sont exposés à un risque accru de développer une perforation gastro-intestinale. Ce risque est notamment accru chez les patients qui reçoivent simultanément des substances anti-angiogènes, des corticostéroïdes, des AINS et/ou une chimiothérapie basée sur un taxane tout comme chez les patients connus pour avoir des antécédents d'ulcère peptique ou de diverticulose. Le traitement par Tarceva doit être arrêté de manière durable chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale.

Affections cutanées bulleuses et exfoliatives

Des cas d'altérations cutanées bulleuses et exfoliatives ont été rapportés, y compris de très rares cas, dont certains d'issue fatale, suspects d'un syndrome de Stevens-Johnson/de nécrolyse épidermique toxique. Si le patient développe des modifications cutanées bulleuses ou exfoliatives sévères, le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté.

Troubles oculaires

De très rares cas de perforation de la cornée ou d'ulcère cornéen ont été rapportés pendant l'utilisation de Tarceva. D'autres troubles oculaires ont été observés sous traitement par Tarceva, y compris la croissance anormale des cils, la kératoconjonctivite sèche ou la kératite, troubles qui représentent également des facteurs de risque pour une perforation ou un ulcère de la cornée. Chez les patients

Information professionnelle des médicaments à usage humain

présentant des troubles oculaires d'apparition aiguë ou progressive comme p.ex. des douleurs oculaires, le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté.

Les comprimés pelliculés de Tarceva contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose (maladie héréditaire rare), un déficit total en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

L'erlotinib est un faible inhibiteur de la glucuroconjugaison. Les patients présentant un trouble de la glucuroconjugaison (maladie de Gilbert, par exemple) doivent donc être traités avec prudence.

Interactions

Inducteurs enzymatiques

Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4: des inducteurs très puissants de l'activité CYP3A4 renforcent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement les concentrations plasmatiques de l'erlotinib. L'induction du métabolisme du CYP3A4 par la rifampicine (600 mg par jour par voie orale pendant 7 jours) a ainsi entraîné, après une prise de 150 mg de Tarceva, une diminution de l'AUC médiane de l'erlotinib de 69% par rapport à la prise isolée de Tarceva. Dans toute la mesure du possible, il faut éviter le traitement simultané avec de puissants inducteurs du CYP3A4.

Fumer entraîne une induction de CYP1A1 et de CYP1A2. Il en résulte, chez le fumeur, une diminution de l'exposition à l'erlotinib de 50 à 60%. Il convient par conséquent de recommander aux fumeurs d'arrêter de fumer (voir à la rubrique «Posologie/Mode d'emploi», «Instructions posologiques particulières»).

Inhibiteurs enzymatiques

Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP1A2: administré par voie orale à raison de 200 mg deux fois par jour pendant 5 jours, le kétoconazole, inhibiteur du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 86% de l'AUC de l'erlotinib et de 69% de la C_{max} . En cas d'administration simultanée de Tarceva et ciprofloxacine, un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP1A2, l'exposition [AUC] et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de l'erlotinib ont augmenté respectivement de 39% et 17%. La prudence est donc de rigueur et la dose de Tarceva doit être réduite lorsque celui-ci est administré en même temps que des inhibiteurs du CYP3A4 ou des inhibiteurs combinés du CYP3A4/CYP1A2 (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»).

Tarceva n'est pas un inhibiteur du CYP3A4. Dans les études menées chez des patients traités par une co-médication avec l'erlotinib, aucune modification du métabolisme de l'érythromycine (test respiratoire) ou du midazolam n'a été observée. Lors de l'association avec l'erlotinib, la biodisponibilité orale du midazolam a diminué de 24% en 14 jours. Le mécanisme n'est pas élucidé.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Autres interactions

L'association de Tarceva avec des statines augmente le risque de myopathies, y compris de rhabdomyolyse, observée dans de rares cas.

Effet de Tarceva sur d'autres médicaments

Anticoagulants: Lors de l'administration simultanée de Tarceva et d'anticoagulants à base de coumarine, des augmentations de l'IRN (*International Normalized Ratio*) ainsi que des hémorragies, dans certains cas d'issue fatale, ont été observées. Chez les patients traités par la warfarine ou par d'autres anticoagulants coumariniques, il convient de rechercher régulièrement la présence éventuelle de modifications du temps de prothrombine ou de l'INR.

Effet d'autres médicaments sur Tarceva

La solubilité de l'erlotinib est dépendante du pH et diminue lorsque le pH augmente. Les médicaments qui modifient le pH du tractus gastro-intestinal supérieur peuvent altérer la solubilité et donc la biodisponibilité de l'erlotinib.

Inhibiteurs de la pompe à protons: En cas de traitement simultané par Tarceva et l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, la biodisponibilité de Tarceva a été réduite de moitié (AUC ratio 0.54 IC 90% 0.49, 0.59; C_{max} ratio IC 90% 0.32, 0.48). La t_{max} a subi de grandes fluctuations. Il faut éviter la prise simultanée de Tarceva et d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Antagonistes H2: L'administration simultanée de Tarceva et de 300 mg de ranitidine, un antagoniste du récepteur H2, a diminué l'exposition à l'erlotinib (AUC) de 33% et sa C_{max} de 54%. Pour cette raison, l'administration concomitante de médicaments diminuant la sécrétion acide gastrique et de Tarceva doit être évitée dans toute la mesure du possible. Une augmentation posologique de Tarceva lors de l'administration simultanée de telles substances ne compense probablement pas la diminution de l'exposition. Lorsque Tarceva a toutefois été administré de manière échelonnée deux fois par jour 2 heures avant ou 10 heures après 150 mg de ranitidine, l'exposition à l'erlotinib (AUC) et sa C_{max} n'ont diminué que de 15% et de 17%, respectivement. S'il est nécessaire de traiter le patient avec de tels médicaments, un antagoniste du récepteur H2 comme la ranitidine doit être envisagé et son administration doit s'effectuer de manière échelonnée. Tarceva doit alors être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après l'antagoniste H2.

Antiacides: Les effets d'un traitement simultané par l'erlotinib et d'antiacides ne sont pas connus. Il faut donc éviter d'utiliser simultanément ces associations. Au cas où l'emploi d'antiacides s'avère nécessaire pendant le traitement par Tarceva, la prise doit se faire au moins 4 heures avant ou au plus tôt 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Grossesse, Allaitement

Femmes et hommes en âge de procréer

Contraception: une contraception efficace doit être utilisée pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant au moins deux semaines après son arrêt.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction (voir «Données précliniques»).

Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement par Tarceva. Chez la femme enceinte, le traitement ne doit avoir lieu qu'en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

On ignore si l'erlotinib passe dans le lait maternel. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de Tarceva sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. Le risque éventuel de lésion chez le nourrisson allaité n'ayant pas été étudié, il convient de conseiller aux femmes de ne pas allaiter pendant toute la durée du traitement ainsi que pendant au moins deux semaines après la dernière dose de Tarceva.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, l'erlotinib n'a vraisemblablement aucune influence ou a une influence négligeable sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines. Aucune étude correspondante n'a été effectuée. Toutefois, étant donné que Tarceva peut entraîner des effets indésirables tels que nausées, vomissements et fatigue, il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'éruption cutanée (75%) et la diarrhée (54%). Ces effets sont en majeure partie de grade 1 ou 2 et ne nécessitent pas de traitement. Des éruptions et des diarrhées de grade 3 ou 4 sont constatées chez respectivement 9% et 6% des patients. Ces deux manifestations ont chacune conduit à un retrait de l'étude chez 1% des patients. Une réduction de la dose pour cause d'éruption ou de diarrhée a été nécessaire chez respectivement 6% et 1% des patients. En général, éruption et diarrhée surviennent respectivement 8 et 12 jours après le début du traitement.

Les effets indésirables liés au médicament sont présentés par classes de systèmes d'organes de MedDRA. La catégorie de fréquence de chaque effet indésirable repose sur la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Infections et infestations

Très fréquents: Infection (24%; grade 3: 4%; grade 4: 0%). Les infections sévères avec ou sans neutropénie comprenaient pneumonie, septicémie et cellulite.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: Anorexie (52%; grade 3: 8%; grade 4: 1%).

Affections oculaires

Très fréquents: Conjonctivite (12%; grade 3: <1%; grade 4: 0%), kératoconjonctivite sèche (12%; grade 3: 0%; grade 4: 0%).

Fréquents: Kératite.

Très rares: Ulcère de la cornée et perforation de la cornée (voir sous «Mises en garde et précautions»). Des cas isolés de croissance anormale des cils ont été observés, y compris une croissance incarnée, une croissance excessive et un épaississement des cils. Dans le cadre de la surveillance post-marketing, des cas d'uvéïte ont été rapportés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: Dyspnée (41%; grade 3: 17%; grade 4: 11%), toux (33%; grade 3: 4%, grade 4: 0%).

Rares: Pneumopathie interstitielle, parfois d'issue fatale.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: Diarrhée (54%; grade 3: 6%; grade 4: <1%), nausées (33%; grade 3: 3%; grade 4: 0%), vomissements (23%; grade 3: 2%; grade 4: <1%), stomatite (17%; grade 3: <1%; grade 4: 0%), douleur abdominale (11%; grade 3: 2%; grade 4: <1%).

Fréquents: Hémorragies gastro-intestinales.

Occasionnels: Perforations gastro-intestinales, dans certains cas d'issue fatale (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Affections hépatobiliaires

Fréquents: Taux accrus d'ALT et d'AST, élévation du taux de bilirubine.

Rares: Cas d'insuffisance hépatique (y compris d'issue fatale).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: Éruption, dans la plupart des cas érythémateuse et papulo-pustuleuse de sévérité légère à modérée, en particulier lors de l'exposition à la lumière solaire (75%; grade 3: 8%; grade 4: <1%), prurit (13%; grade 3: <1%; grade 4: 0%), sécheresse cutanée (12%; grade 3: 0%; grade 4: 0%).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Les patients fortement exposés au soleil doivent se protéger de manière appropriée (p.ex. vêtements, parasol).

Fréquents: Paronychie, fissures cutanées, le plus souvent non sévères; acné; dermatite acnéiforme; folliculite, le plus souvent légère et non sévère.

Occasionnels: Hirsutisme, hyperpigmentation, modifications des cils/sourcils ainsi qu'ongles cassants et décollés.

Très rares: Altérations cutanées bulleuses et exfoliatives, y compris cas suspects d'un syndrome de Stevens-Johnson/de nécrolyse épidermique toxique, dont certains d'issue fatale (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Affections du rein et des voies urinaires

Rares: Insuffisance rénale (en rapport ou non avec une déshydratation).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: Fatigue (52%; grade 3: 14%; grade 4: 4%).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Signes et symptômes

Des doses orales uniques de Tarceva allant jusqu'à 1000 mg chez des sujets sains et jusqu'à 1600 mg une fois par semaine chez des cancéreux se sont avérées bien tolérées. L'administration réitérée de 200 mg de Tarceva deux fois par jour à des volontaires sains a déjà été mal tolérée après quelques jours de traitement. Sur la base des résultats de ces études, l'administration de doses supérieures à la dose recommandée de 150 mg/jour peut entraîner des effets indésirables sévères tels que diarrhée, éruption et – éventuellement – augmentation des taux de transaminases hépatiques.

Traitement

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

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Propriétés/Effets

Code ATC

L01EB02

Mécanisme d'action

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, HER1). Le HER1/EGFR est exprimé à la surface des cellules normales et des cellules cancéreuses.

Pharmacodynamique

Dans des modèles non cliniques, l'inhibition de la tyrosine kinase de HER1/EGFR entraîne l'arrêt de la croissance et/ou la mort de la cellule. Il n'existe pas encore d'études sur l'effet du produit dans le tissu tumoral.

Efficacité clinique

Traitement de première ligne chez des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR

L'efficacité de Tarceva dans le traitement de première ligne de patients atteints de CBNPC et présentant des mutations activatrices de l'EGFR a été démontrée dans une étude de phase III randomisée et ouverte (ML20650, EURTAC). Cette étude a été réalisée chez des patients caucasiens atteints d'un CBNPC métastatique ou localement avancé (stades IIIB et IV) qui n'avaient pas reçu préalablement de chimiothérapie ou de traitement anticancéreux systémique contre leur maladie avancée et qui présentaient des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement par 150 mg de Tarceva ou un doublet de chimiothérapie à base de platine.

Le critère principal était la PFS évaluée par le médecin-investigateur. Les résultats concernant l'efficacité sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1: Résultats concernant l'efficacité de Tarceva par rapport à la chimiothérapie dans l'étude ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Chimiothérapie	Rapport des risques (IC à 95 %)	Valeur p
Analyse intermédiaire planifiée à l'avance (35% de toutes les données prévues concernant l'OS) (n=153)	Critère principal: Survie sans progression (PFS, médiane en mois)* Évaluation par le médecin-investigateur**	n=77 9,4	n=76 5,2	 0,42 [0,27-0,64]	 p<0,0001

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Date limite: 2 août 2010	Évaluation indépendante**	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Meilleur taux de réponse global (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Survie globale (OS) (mois)	22,9 [0,1-36,4]	18,8 [0-35,3]	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Analyse finale de la PFS (62% de toutes les données prévues concernant l'OS) (n=173) Date limite: 11 avril 2012		n=86	n=87		
	PFS (médiane en mois)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (mois)	22,9 [0,1-58,2]	20,8 [0-44,0]	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR = réponse complète (*complete response*); PR=réponse partielle (*partial response*).

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

** Le taux de concordance global entre l'évaluation par le médecin-investigateur et l'évaluation par l'IRC s'est élevé à 70%.

*** Un cross-over élevé a été observé chez 82% des patients du bras d'étude soumis à la chimiothérapie qui ont ensuite reçu un traitement par un inhibiteur de l'EGFR-tyrosine kinase (tous sauf 2 de ces patients ont été ensuite traités par Tarceva).

Le nombre de volontaires fumeurs/anciens fumeurs était faible dans l'étude EURTAC. Aucun bénéfice significatif n'a été montré pour le sous-groupe de fumeurs (n= 13; HR = 0,92; IC à 95% 0,23–3,74) et d'anciens fumeurs (n= 30; HR = 0,90; IC à 95% 0, 32–2,57).

La PFS médiane pour le sous-groupe présentant une délétion de l'exon 19 a été de 5,1 mois dans le bras traité par la chimiothérapie (n= 48) et de 10,4 mois dans le bras traité par Tarceva (n= 49) (HR = 0,31; IC à 95% 0,18; 0,55). La PFS médiane pour le sous-groupe présentant une mutation de l'exon 21 a été de 5,5 mois dans le bras traité par la chimiothérapie (n= 28) et de 8,3 mois dans le bras traité par Tarceva (n= 28) (HR = 0,65; IC à 95% 0,33; 1,27).

Données supplémentaires publiées

Dans une analyse prospective de patients atteints d'un CBNPC avancé et de tumeurs présentant des mutations activatrices dans le domaine de la TK de l'EGFR, la PFS moyenne a été de 14 mois chez les 113 patients traités par Tarceva en première ligne (IC à 95%; 9,7–18,3 mois) et la survie globale a été de 28,0 mois (IC à 95% 22,7–33 mois).

Une analyse de données poolées publiées de patients atteints de CBNPC a montré que la PFS moyenne est plus longue chez les patients atteints de tumeurs présentant des mutations activatrices de l'EGFR et traités par Tarceva en première ligne (n= 70; 12,5 mois; IC à 95% 10,6-16,0) que chez les patients traités par la chimiothérapie (n= 359; 6,0 mois; IC à 95% 5,4–6,7).

Traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de platine

L'efficacité et la sécurité de Tarceva dans le traitement d'entretien du CBNPC après une première ligne de chimiothérapie ont été étudiées dans une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo (BO18192, SATURN). Cette étude a été menée chez 889 patients atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont l'activité de la maladie n'avait pas progressé après 4 cycles d'un doublet de chimiothérapie à base de platine. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 et ont reçu 150 mg de Tarceva ou un placebo une fois par jour par voie orale jusqu'à la progression de l'activité de leur maladie. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (PFS) chez tous les patients et chez les patients ayant une tumeur EGFR positive (en IHC). À l'inclusion, les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. Les patients ayant un indice de performance ECOG >1 ou des comorbidités hépatiques ou rénales significatives n'ont pas été inclus dans l'étude clinique.

Dans cette étude, un bénéfice a été montré dans l'ensemble du collectif pour le critère d'évaluation principal de la survie sans progression (PFS; HR= 0,71 p<0,0001) et pour le critère d'évaluation secondaire de la survie globale (OS; HR= 0,81 p=0,0088). Mais ce sont les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR qui ont tiré le bénéfice le plus important, comme l'a démontré une analyse exploratoire définie au préalable (n=49), qui a révélé une amélioration considérable de la PFS (HR=0,10, IC à 95%, 0,04 à 0,25; p<0,0001) et un rapport des risques pour la survie globale de 0,83 (IC à 95%, 0,34 à 2,02). Dans le sous-groupe de patients présentant une mutation EGFR traités par placebo, 67% ont reçu un traitement de deuxième ligne ou d'entretien avec des ITK de l'EGFR. Chez les patients atteints de tumeurs EGFR de type sauvage (n=388), le HR pour la PFS était de 0,78 (IC à 95%, 0,63 à 0,96; p=0,0185) et le HR pour la survie globale de 0,77 (IC à 95%, 0,61 à 0,97; p=0,0243).

L'étude BO25460 (IUNO) a été réalisée chez 643 patients atteints d'un CBNPC avancé dont la tumeur ne présentait pas de mutation activatrice de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21) et dont l'activité tumorale n'avait pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie à base de platine. L'objectif de l'étude était une analyse comparative de la survie globale avec un traitement d'entretien avec l'erlotinib contre l'administration d'erlotinib au moment de la progression de la maladie (traitement de deuxième ligne). L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. Chez des patients atteints d'une tumeur sans mutation activatrice de l'EGFR, aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été montré avec un traitement d'entretien avec Tarceva en comparaison avec un traitement de deuxième ligne avec Tarceva (HR=1,02, IC à 95%, 0,85 à 1,22, p=0,82). Concernant le critère d'évaluation secondaire, PFS, aucune différence n'a été observée entre Tarceva et le placebo pour une utilisation en traitement d'entretien (HR=0,94, IC à 95%, 0,80 à 1,11; p=0,48). Sur la base des données obtenues dans l'étude BO25460 (IUNO), il n'est pas recommandé d'utiliser Tarceva en traitement d'entretien chez des patients sans mutation activatrice de l'EGFR.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Patients dont la maladie est restée stable après une chimiothérapie à base de platine

Les patients dont la maladie est restée stable (SD, stable disease) (n= 487) ont eu un HR pour la PFS de 0,68 (IC à 95%, 0,56–0,83; p <0,0001; médiane de 12,1 semaines dans le groupe traité par Tarceva et de 11,3 semaines dans le groupe placebo) ainsi qu'un HR pour la survie globale de 0,72 (IC à 95%, 0,59–0,89; p <0,0019; médiane de 11,9 mois dans le groupe traité par Tarceva et de 9,6 mois dans le groupe placebo).

L'effet sur la survie globale a été évalué dans différents sous-groupes de patients ayant une maladie stable et ayant reçu Tarceva. Ces examens ne montrent pas de différence qualitative importante entre les patients présentant des carcinomes épidermoïdes (HR = 0,67, IC à 95%, 0,48–0,92) et ceux présentant des carcinomes non épidermoïdes (HR = 0,76, IC à 95%, 0,59–1,00) ainsi qu'entre les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (HR = 0,48, IC à 95%, 0,14–1,62) et ceux sans mutations activatrices de l'EGFR (HR = 0,65, IC à 95%, 0,48-0,87).

Traitements de deuxième et troisième ligne

Dans le cadre d'une étude contrôlée en double insu, 731 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) localement avancé ou métastatique, n'ayant pas répondu à au moins une chimiothérapie, ont reçu 150 mg de Tarceva ou un placebo une fois par jour. La moitié des patients avait déjà reçu une chimiothérapie, l'autre moitié deux chimiothérapies; 92% avaient été traités par un protocole à base de platine et 36% avaient reçu des taxanes. Un avantage significatif en faveur de l'erlotinib a été constaté au niveau de la survie globale, critère d'évaluation primaire: la survie médiane a été de 6,7 mois (IC à 95%: 5.5, 7.8) pour l'erlotinib contre 4,7 mois (IC à 95%: 4.1, 6.3) pour le placebo, p= 0,002. Des différences également significatives ont été constatées au niveau de la survie sans progression et du taux de réponse objective (8,9% dans le groupe erlotinib contre 1% dans le groupe placebo), de même qu'en ce qui concerne l'évolution des paramètres qualitatifs qu'étaient la toux, la douleur et la dyspnée (EORTC-QLQ-LC13). Dans une analyse de régression de Cox sur les principales variables influençables, le tabagisme en tant que critère et, dans une analyse exploratoire de la réponse, le rash ont été respectivement associés à un avantage en termes de survie et à une évolution plus favorable de la maladie.

Dans une petite étude non contrôlée menée chez 55 patients, le taux de réponse a été de 12,3% et la survie globale de 8,4 mois (IC à 95%: 4.8, 13.9). Une corrélation entre la survie et le rash a également été constatée.

Dans deux études sur le traitement de première ligne du NSCLC métastatique par Tarceva associé au paclitaxel et au carboplatine ou à la gemcitabine et au cisplatine, il n'a pas été constaté d'effet significatif de l'erlotinib, mais des effets indésirables accrus ont été observés. Le traitement associé par l'erlotinib et des cytostatiques n'a ainsi pas été suffisamment étudié.

Dans une étude de phase III randomisée en double aveugle (MO22162, CURRENTS) qui a comparé l'administration de deux doses différentes de Tarceva (300 mg contre 150 mg) chez des fumeurs (en

Information professionnelle des médicaments à usage humain

moyenne 38 paquets-années) atteints d'un CBNPC métastatique ou localement avancé sous traitement de deuxième ligne après un échec de la chimiothérapie, aucun bénéfice n'a été montré pour la PFS dans le groupe traité par 300 mg de Tarceva en comparaison avec le groupe traité par la dose recommandée (7,00 contre 6,86 semaines). Aucune sélection des patients sur la base du statut de mutation EGFR n'a été réalisée dans cette étude.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale d'erlotinib, la $t_{\max}$ est de 4 heures environ. La biodisponibilité absolue n'a pas pu être déterminée avec précision; elle est comprise entre 60% et 106%. En cas de prise simultanée de nourriture, l'AUC de l'erlotinib est accrue de 34-109%.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques (à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide) de l'erlotinib est de 95% et le volume de distribution de 232 l en moyenne.

Métabolisme

L'erlotinib est métabolisé dans le foie, via le CYP3A4 et le CYP1A2, et dans le poumon, peut-être via le CYP1A1. Des études *in vitro* indiquent qu'environ 70% du métabolisme de l'erlotinib intervient via le CYP3A4. Trois principales voies de métabolisation ont été identifiées: 1. O-déméthylation d'une ou de deux chaînes latérales, suivie d'une oxydation en acides carboniques; 2. oxydation du groupement acétyl, puis hydrolyse en acide carbonique arylique; 3. hydroxylation aromatique du groupement phényl-acétyl. Les principaux métabolites de l'erlotinib formés par O-déméthylation d'une chaîne latérale ont fait preuve d'une activité similaire à celle de l'erlotinib *in vitro* dans des études non cliniques et *in vivo* dans des modèles tumoraux. Leur concentration dans le plasma correspond à <10% de celle de l'erlotinib et leur pharmacocinétique est similaire à celle de la substance mère.

Élimination

L'erlotinib est éliminé à plus de 90% avec les selles sous forme de métabolites. La clairance est de 4,47 l/h et la demi-vie de 36,2 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Il n'a pas été constaté de relation significative entre la clairance apparente pronostiquée d'une part et l'âge, le poids corporel, le sexe et l'appartenance ethnique d'autre part.

Troubles de la fonction hépatique

Chez les patients avec atteinte modérée de la fonction hépatique (score de Child-Pugh de 7 à 9), l'exposition à l'erlotinib était comparable à celle observée chez les patients dont la fonction hépatique

Information professionnelle des médicaments à usage humain

était normale, y compris les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire primitif ou de métastases hépatiques.

Troubles de la fonction rénale

Il n'existe pas d'études cliniques chez les patients présentant un trouble de la fonction rénale.

Patients âgés

Il n'a pas été effectué d'étude spécifique chez des patients de gériatrie.

Enfants et adolescents

Il n'a pas été effectué d'étude spécifique chez des patients de pédiatrie.

Fumeurs

Lors d'une étude pharmacocinétique sur des volontaires en bonne santé, la valeur de l'AUC_{0-∞} était comprise entre la moitié et un tiers de celle observée chez les non-fumeurs ou les ex-fumeurs en raison de l'induction de CYP1A1 dans les poumons et de CYP1A2 dans le foie.

Chez les fumeurs, la clairance de l'erlotinib est multipliée par un facteur 2,8.

Données précliniques

Mutagénicité

L'erlotinib ne s'est pas avéré mutagène dans une série standard d'études de génotoxicité.

Carcinogénicité

Les études précliniques n'ont révélé aucun potentiel carcinogène. Dans les études de toxicité génétique, l'erlotinib ne s'est avéré ni génotoxique ni clastogène. Les études de carcinogénicité réalisées avec l'erlotinib sur 2 ans chez le rat et la souris à des expositions supérieures à la dose thérapeutique chez l'être humain ont été négatives.

Toxicité sur la reproduction

A des posologies proches de la dose maximale tolérée, aucune diminution de la fertilité n'a été observée, tant chez le rat mâle que chez le rat femelle.

Les données de tests de toxicité sur la reproduction chez le rat et le lapin indiquent que l'exposition à l'erlotinib à des doses proches de la dose maximale tolérée et/ou toxiques pour la mère a entraîné des effets embryotoxiques. Il n'a toutefois été relevé aucun signe de trouble de la fertilité, d'effet tératogène ni de troubles prénatals ou postnatals du développement physique ou comportemental. Dans les études chez le rat et le lapin, les effets toxiques chez les mères sont survenus à des concentrations plasmatiques aussi élevées que celles enregistrées chez l'homme après administration d'une dose de 150 mg d'erlotinib.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Des études *in vitro* sur l'erlotinib ont mis en évidence une inhibition des canaux hERG à des concentrations au moins 20 fois supérieures à la concentration libre de principe actif après administration de doses thérapeutiques à l'homme. Des études chez le chien n'ont pas révélé d'allongement de l'intervalle QT.

Autres données (toxicité locale, phototoxicité, immunotoxicité)

Parmi les conséquences d'une administration chronique, observées chez au moins une espèce animale ou dans au moins une étude, figurent: effets sur la cornée (atrophie, ulcérations), sur la peau (dégénérescence et inflammation folliculaires, rougeur et chute des cheveux), sur les ovaires (atrophie), sur le foie (nécrose hépatique), les reins (nécrose papillaire, dilatation tubulaire) et le tractus gastro-intestinal (vidange gastrique retardée et diarrhée). On a noté une diminution du nombre d'érythrocytes, de l'hématocrite et de l'hémoglobine et une augmentation des réticulocytes. Le nombre de leucocytes, en particulier celui des neutrophiles a été augmenté. Des augmentations des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine, liées au traitement, ont été constatées.

Une étude de phototoxicité *in vivo* chez le rat a montré un potentiel phototoxique de l'erlotinib sous forme d'érythèmes de faible intensité.

La photosensibilisation a été effectuée chez le cobaye et n'a révélé aucun indice de photoallergénicité.

Remarques particulières

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C. Tenir les médicaments hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

A la fin du traitement ou après péremption, les médicaments non utilisés doivent être restitués dans leur emballage original au point de vente (médecin ou pharmacien), en vue de leur élimination adéquate.

Présentation

Tarceva comprimés pelliculés à 25 mg: 30 [A]

Tarceva comprimés pelliculés à 100 mg: 30 [A]

Tarceva comprimés pelliculés à 150 mg: 30 [A]

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Ceci est un médicament

Un médicament est un produit qui influe sur la santé. Tout écart par rapport aux instructions peut être potentiellement dangereux.

Respectez scrupuleusement l'ordonnance du médecin, le mode d'administration et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.

Le médecin et le pharmacien sont des experts médicaux, qui connaissent les bénéfices et les risques. N'arrêtez pas de vous-même le traitement qui vous a été prescrit.

Ne reprenez pas une ancienne ordonnance sans consulter votre médecin au préalable

Médicament: tenir hors de portée des enfants
--

Fabriqué pour F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle, Suisse, par

- F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle, Suisse

- Delpharm Milano S.r.l., Segrate, Italie

- Kremers Urban Pharmaceuticals Inc., Seymour, Indiana, Etats-Unis

Le site de production enregistré sur le plan local, et à partir duquel le produit est importé, est indiqué sur l'emballage extérieur

Mise à jour de l'information: Juillet 2021