

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Erlotinib Sandoz 25 mg comprimés pelliculés
Erlotinib Sandoz 100 mg comprimés pelliculés
Erlotinib Sandoz 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 22,78 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

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

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 91,14 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

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

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 136,71 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

25 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé blanc à jaunâtre, rond et biconvexe, gravé « 25 » sur une face. Le diamètre du comprimé est de 6,1 mm $\pm$ 5 %.

100 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé blanc à jaunâtre, rond et biconvexe, gravé « 100 » sur une face. Le diamètre du comprimé est de 8,9 mm $\pm$ 5 %.

150 mg comprimés pelliculés :

Comprimé pelliculé blanc à jaunâtre, rond et biconvexe, gravé « 150 » sur une face. Le diamètre du comprimé est de 10,5 mm $\pm$ 5 %.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) :

Erlotinib Sandoz est indiqué dans le traitement de première intention des patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) métastatique ou à un stade localement avancé et des mutations activatrices de l'EGFR.

Erlotinib Sandoz est également indiqué dans le traitement d'entretien de deuxième intention anticipée chez les patients présentant un CPNPC métastatique ou à un stade localement avancé et des mutations activatrices de l'EGFR, dont la maladie est stable après un cycle de chimiothérapie de première intention.

Erlotinib Sandoz est également indiqué dans le traitement des patients présentant un CPNPC métastatique ou à un stade localement avancé, suite à l'échec d'au moins un cycle antérieur de chimiothérapie. Chez les patients présentant des tumeurs sans mutations activatrices de l'EGFR, l'erlotinib est indiqué lorsque les autres options thérapeutiques ne sont pas considérées comme étant adaptées.

Lors de la prescription d'Erlotinib Sandoz, des facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération.

Aucun avantage en matière de survie ni aucun autre effet cliniquement pertinent, associés au traitement, n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du gène EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) de la tumeur déterminée par immunohistochimie (IHC) était négative (voir rubrique 5.1).

Cancer du pancréas :

Erlotinib Sandoz en association avec la gemcitabine, est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer du pancréas métastatique.

Lors de la prescription d'Erlotinib Sandoz, des facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Aucun avantage en matière de survie n'a été mis en évidence chez les patients présentant une maladie à un stade localement avancé.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Patients présentant un cancer du poumon non à petites cellules :

La recherche de mutation du gène EGFR doit être effectuée conformément aux indications approuvées (voir rubrique 4.1).

La dose journalière d'Erlotinib Sandoz recommandée est de 150 mg, prise au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Patients présentant un cancer du pancréas :

La dose journalière d'Erlotinib Sandoz recommandée est de 100 mg, prise au moins une heure avant ou deux heures après un repas, en association avec de la gemcitabine (voir le Résumé des caractéristiques du produit pour la gemcitabine indiquée dans le traitement du cancer du pancréas). Chez les patients qui ne développent pas de rash au cours des 4 à 8 premières semaines de traitement, la poursuite du traitement par Erlotinib Sandoz doit être réévaluée (voir rubrique 5.1).

Lorsqu'un ajustement posologique est nécessaire, la posologie doit être réduite par paliers de 50 mg (voir rubrique 4.4).

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

L'utilisation de substrats et de modulateurs du CYP3A4 en concomitance peut entraîner un besoin d'ajuster la posologie (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique :

l'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Bien que l'exposition à l'erlotinib fût similaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) à celle des patients présentant une fonction hépatique normale, il conviendra de faire preuve de prudence lors de l'administration d'Erlotinib Sandoz aux patients présentant une insuffisance hépatique. Une diminution de la posologie ou l'interruption du traitement par Erlotinib Sandoz devra être envisagée si des effets indésirables graves surviennent. L'innocuité et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (ASAT/SGOT et ALAT/SGPT > 5 fois la LSN). L'utilisation d'Erlotinib Sandoz chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est donc déconseillée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale :

L'innocuité et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale (concentration sérique de la créatinine > 1,5 fois la limite supérieure de la normale). D'après les données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique ne semble nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). L'utilisation d'Erlotinib Sandoz chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est déconseillée.

Population pédiatrique :

L'innocuité et l'efficacité de l'erlotinib pour les indications approuvées n'ont pas été déterminées chez des patients en dessous de 18 ans. L'utilisation d'Erlotinib Sandoz chez les patients pédiatriques est déconseillée.

Fumeurs :

il a été montré que le tabagisme diminue l'exposition à l'erlotinib de 50 à 60 %. La dose maximale tolérée d'Erlotinib Sandoz chez les patients fumeurs qui présentent un CPNPC était de 300 mg. La dose de 300 mg n'a pas montré d'amélioration de l'efficacité en traitement de deuxième intention suite à un échec de chimiothérapie, par rapport à la dose recommandée de 150 mg chez les patients ayant continué de fumer des cigarettes. Les données de sécurité étaient comparables entre les doses de 300 mg et de 150 mg ; toutefois, une augmentation numérique de l'incidence des rashes, des maladies pulmonaires interstitielles et des cas de diarrhée a été notée chez les patients recevant la dose d'erlotinib la plus élevée. Les fumeurs actuels devront être encouragés à arrêter de fumer (voir rubriques 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Evaluation du statut mutationnel du gène EGFR

Au moment d'envisager l'utilisation de l'erlotinib comme traitement de première intention ou comme traitement d'entretien pour un CPNPC métastatique ou à un stade localement avancé, il est important que le statut mutationnel du gène EGFR d'un patient soit déterminé.

Un test validé, robuste, fiable et sensible, avec un seuil de positivité prédéfini et avec une utilité démontrée pour la détermination du statut mutationnel du gène EGFR, utilisant l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu ou l'ADN tumoral circulant (ADNtc) obtenu à partir d'un échantillon de sang (plasma), doit être réalisé selon les pratiques médicales locales.

Si un test d'ADNtc plasmatique est utilisé et que le résultat est négatif pour les mutations activatrices, un test tissulaire doit être réalisé chaque fois que possible en raison du risque de faux négatifs associé au test plasmatique.

Fumeurs

Les fumeurs actuels devront être encouragés à arrêter de fumer, étant donné que les concentrations plasmatiques de l'erlotinib chez les fumeurs sont diminuées par rapport à celles des non-fumeurs. Le degré de réduction est probablement cliniquement significatif (voir rubriques 4.2, 4.5, 5.1 et 5.2).

Pneumopathie interstitielle diffuse

Des cas d'événements s'apparentant à une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) – dont certains événements fatals – ont été rapportés peu fréquemment chez les patients ayant reçu de l'erlotinib pour le traitement d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), d'un cancer du pancréas ou de toute autre tumeur solide à un stade avancé. Dans le cadre de l'étude pivot BR.21 portant sur le CPNPC, l'incidence des PID (0,8 %) était similaire au sein des groupes traités par un placebo et par l'erlotinib. Dans le cadre d'une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés et randomisés sur le CPNPC (à l'exception des études de phase I et de phase II à un seul bras, en raison de l'absence de groupes témoins), l'incidence des événements s'apparentant à une PID était de 0,9 % dans les groupes traités par l'erlotinib, par rapport à 0,4 % dans les groupes témoins. Dans le cadre de l'étude portant sur le cancer du pancréas, lors de l'administration concomitante de gemcitabine, l'incidence des événements s'apparentant à une PID était de 2,5 % dans le groupe traité par l'association erlotinib + gemcitabine, contre 0,4 % dans le groupe traité par l'association placebo + gemcitabine. Chez les patients chez lesquels des événements s'apparentant à une PID sont soupçonnés, les diagnostics rapportés comprenaient les suivants : pneumopathie inflammatoire, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumonie interstitielle, pneumopathie interstitielle diffuse, bronchiolite oblitérante, fibrose pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, alvéolite, infiltration pulmonaire. Les symptômes sont survenus quelques jours à plusieurs mois après l'instauration du traitement par l'erlotinib. Les cas ont été fréquemment associés à des facteurs confondants ou contributifs, tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires. Une incidence plus élevée de PID (environ 5 % avec un taux de mortalité de 1,5 %) a été observée chez les patients participant à des études menées au Japon.

Chez les patients qui développent de manière inexplicable de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes (ex. : dyspnée, toux et fièvre), le traitement par l'erlotinib devra être interrompu dans l'attente d'une évaluation diagnostique. Les patients traités par de l'erlotinib en concomitance avec de la gemcitabine devront être étroitement suivis pour pouvoir identifier tout développement éventuel d'effets s'apparentant à une PID. Si une PID est diagnostiquée, la prise d'erlotinib devra être arrêtée et un traitement approprié devra être instauré si nécessaire (voir rubrique 4.8).

Diarrhée, déshydratation, déséquilibre électrolytique et insuffisance rénale

Des cas de diarrhée (y compris de très rares cas fatals) sont survenus chez environ 50 % des patients sous erlotinib ; les cas modérés ou sévères doivent être traités avec du lopéramide, par exemple. Dans certains cas, une diminution de la posologie peut être nécessaire. Dans le cadre des études cliniques, les doses ont été 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 de la diarrhée, des nausées, une anorexie ou des vomissements, de manière sévère ou persistante, le traitement par l'erlotinib devra être interrompu et des mesures adéquates devront être prises pour traiter la déshydratation (voir rubrique 4.8). De rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (y compris des cas fatals) ont été rapportés. Certains cas étaient secondaires à une déshydratation sévère en raison de diarrhée, de vomissements et/ou de problèmes d'anorexie, tandis que d'autres ont été attribuables à la chimiothérapie concomitante. Dans les cas de diarrhée sévère ou persistante, ou dans les cas conduisant à une déshydratation du patient – en particulier au sein des groupes de patients présentant des facteurs de risque aggravants (notamment en cas de chimiothérapie concomitante et d'autres traitements, symptômes ou pathologies ou d'autres facteurs prédisposants, dont l'âge) – le traitement par l'erlotinib devra être interrompu et des mesures appropriées devront être prises pour réhydrater intensivement le patient par voie intraveineuse. De plus, la fonction rénale et les électrolytes sériques (dont le potassium) doivent être contrôlés chez les patients à risque de déshydratation.

Hépatotoxicité

Des cas sérieux de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (*drug induced liver injury*, DILI) et incluant une hépatite, une hépatite aiguë et une insuffisance hépatique (dont certaines d'évolution fatale) ont été rapportés au cours du traitement par erlotinib. Les facteurs de risque peuvent inclure des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants. Des tests réguliers de la fonction hépatique sont recommandés durant le traitement par Erlotinib Sandoz. La fréquence de la surveillance de la fonction hépatique doit être plus élevée chez les patients présentant un trouble hépatique pré-existant ou une obstruction biliaire. Une évaluation clinique rapide ainsi que des mesures de la fonction hépatique doivent être réalisées chez les patients qui ont des symptômes pouvant indiquer des lésions hépatiques. L'administration de l'erlotinib devra être interrompue si des altérations sévères de la fonction hépatique sont observées (voir rubrique 4.8). L'utilisation d'Erlotinib Sandoz est déconseillée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Perforation gastro-intestinale

Les patients recevant Erlotinib Sandoz présentent un risque accru de développer une perforation gastro-intestinale, qui a été observée de manière peu fréquente (y compris certains cas fatals). Les patients recevant en concomitance des agents anti-angiogéniques, des corticostéroïdes, des AINS et/ou une chimiothérapie à base de taxane, ou les patients présentant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou de maladie diverticulaire, présentent un risque accru. Erlotinib Sandoz devra être interrompu de manière permanente chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale (voir rubrique 4.8).

Troubles bulleux et affections cutanées exfoliatives

Des troubles bulleux, des vésications et des affections cutanées exfoliatives ont été rapportés, y compris des cas très rares évoquant un syndrome de Stevens-Johnson/une nécrolyse épidermique toxique qui, dans certains cas, ont été fatals (voir rubrique 4.8). Le traitement par Erlotinib Sandoz devra être interrompu ou arrêté définitivement si le patient développe un trouble bulleux, une vésication ou une affection cutanée exfoliative. Les patients présentant des troubles bulleux et des affections cutanées exfoliatives devront être soumis à des examens à la recherche d'une infection cutanée et devront être traités selon les recommandations locales concernant leur prise en charge.

Affections oculaires

Les patients présentant des signes et des symptômes évoquant une kératite aiguë ou s'aggravant (ex. : inflammation oculaire, larmolement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou yeux rouges) devront être rapidement adressés à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcéraire est confirmé, le traitement par Erlotinib Sandoz devra être interrompu ou arrêté définitivement. Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement devront être soigneusement étudiés. Erlotinib Sandoz devra être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de kératite, de kératite ulcéraire ou de sécheresse oculaire sévère. L'utilisation de lentilles de contact constitue également un facteur de risque de kératite et d'ulcération. De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation de l'erlotinib (voir rubrique 4.8).

Interactions médicamenteuses

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent diminuer l'efficacité de l'erlotinib, tandis que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation de la toxicité du traitement. Tout traitement en concomitance avec ces types d'agents devra être évité (voir rubrique 4.5).

Autres formes d'interactions

L'erlotinib est caractérisé par une diminution de la 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 antihistaminiques H₂ et les antiacides, peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et, de ce fait, sa biodisponibilité. Il est peu probable qu'une augmentation de la posologie d'Erlotinib Sandoz, en cas d'administration en concomitance avec de tels produits, ne compense la diminution de l'exposition. L'association de l'erlotinib avec des inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Les effets de l'administration de l'erlotinib en concomitance avec des antihistaminiques H₂ et à des

antiacides ne sont pas connus ; cependant, une diminution de la biodisponibilité est probable. Par conséquent, l'administration en concomitance avec ces produits devra être évitée (voir rubrique 4.5). Si l'utilisation d'antiacides est considérée nécessaire pendant le traitement par Erlotinib Sandoz, ils devront être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la prise quotidienne d'Erlotinib Sandoz.

Erlotinib Sandoz contient du lactose et du sodium

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

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

L'erlotinib et les autres substrats de CYP

L'erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 et un inhibiteur modéré du CYP3A4 et du CYP2C8, ainsi qu'un inhibiteur puissant de la glucuronoconjugaison par l'UGT1A1 *in vitro*.

La pertinence physiologique d'une forte inhibition du CYP1A1 est inconnue en raison d'une expression très limitée du CYP1A1 dans les tissus humains.

Lorsque l'erlotinib a été administré en concomitance avec de la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré du CYP1A2, l'exposition (ASC) à l'erlotinib a augmenté significativement de 39 %, tandis qu'aucune altération statistiquement significative de la C_{max} n'a été observée. De même, l'exposition au métabolite actif a augmenté d'environ 60 % pour l'ASC et de 48 % pour la C_{max} . La pertinence clinique de cette augmentation n'a pas été établie. Il conviendra de faire preuve de prudence lorsque de la ciprofloxacine ou des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (ex. : la fluvoxamine) sont associés avec l'erlotinib. Si des effets indésirables associés à l'erlotinib sont observés, la posologie de l'erlotinib pourra être réduite.

Ni le prétraitement, ni l'administration concomitante d'erlotinib n'ont modifié la clairance des substrats prototypiques du CYP3A4, tel que le midazolam et l'érythromycine, mais ils semblent diminuer la biodisponibilité orale du midazolam d'un maximum de 24 %. Dans le cadre d'une autre étude clinique, il a été montré que l'erlotinib n'affecte pas la pharmacocinétique du paclitaxel, un substrat des CYP3A4/2C8, administré en concomitance. Des interactions significatives avec la clairance d'autres substrats du CYP3A4 sont par conséquent improbables.

L'inhibition de la glucuronoconjugaison peut entraîner des interactions avec les médicaments qui sont des 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 glucuronoconjugaison (ex : maladie de Gilbert) peuvent présenter une augmentation des concentrations sériques de bilirubine et devront être traités avec prudence.

L'erlotinib est métabolisé dans le foie par les cytochromes hépatiques chez les humains, principalement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP1A2. Le métabolisme extra-hépatique par le CYP3A4 dans les intestins, le CYP1A1 dans les poumons et le CYP1B1 dans le tissu tumoral, contribue aussi potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib. Des interactions éventuelles pourraient survenir avec les substances actives métabolisées par ces enzymes, ou qui les inhibent ou les induisent.

Les inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 diminuent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent les concentrations plasmatiques de l'erlotinib. Dans le cadre d'une étude clinique, l'utilisation de l'erlotinib en concomitance avec du kétoconazole (200 mg par voie orale, deux fois par jour, pendant 5 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de l'exposition à l'erlotinib (86 % de l'ASC et 69 % de la C_{max}). Par conséquent, il conviendra de faire preuve de prudence lors de

l'utilisation de l'erlotinib en concomitance avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, tels que des antifongiques azolés (ex. : le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole), des inhibiteurs de la protéase, de l'érythromycine ou de la clarithromycine. Si nécessaire, la posologie de l'erlotinib sera diminuée, notamment si une toxicité est observée.

Les inducteurs puissants de l'activité du CYP3A4 augmentent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent de manière significative les concentrations plasmatiques de l'erlotinib. Dans le cadre d'une étude clinique, l'utilisation de l'erlotinib en concomitance avec de la rifampicine (600 mg par voie orale, une fois par jour, pendant 7 jours), un inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné une diminution de 69 % de l'ASC médiane de l'erlotinib. L'administration de la rifampicine en concomitance avec une dose unique de 450 mg d'erlotinib a conduit à une exposition (ASC) moyenne à l'erlotinib de 57,5 % celle d'une dose unique de 150 mg d'erlotinib, sans rifampicine. L'administration d'erlotinib en concomitance avec des inducteurs du CYP3A4 devra donc être évitée. Pour les patients nécessitant un traitement par erlotinib en concomitance avec un inducteur puissant du CYP3A4, tel que la rifampicine, une augmentation de la dose allant jusqu'à 300 mg devra être envisagée tout en surveillant étroitement l'innocuité du traitement (entre autres les fonctions rénale et hépatique, ainsi que les électrolytes sériques). Si cette dose est bien tolérée pendant plus de 2 semaines, une augmentation supplémentaire à raison de 450 mg pourra être envisagée, toujours en surveillant étroitement l'innocuité du traitement. Une diminution de l'exposition à l'erlotinib peut également survenir avec d'autres inducteurs (ex. : la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques ou le millepertuis [*hypericum perforatum*]). Il conviendra de faire preuve de prudence lorsque ces substances actives sont associées à l'erlotinib. D'autres traitements, faibles inducteurs du CYP3A4, devront être envisagés dans la mesure du possible.

L'erlotinib et les anticoagulants coumariniques

Des interactions avec des anticoagulants coumariniques, dont la warfarine, ayant conduit à une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et à des saignements (dans certains cas fatals), ont été rapportées chez des patients ayant reçu erlotinib. Les patients prenant des anticoagulants coumariniques doivent être régulièrement examinés pour pouvoir observer toute variation éventuelle du taux de prothrombine ou de l'INR.

L'erlotinib et les statines

L'association d'erlotinib avec une statine peut augmenter le risque de myopathie induite par la prise de statines (y compris les problèmes de rhabdomyolyse) qui a été observée dans de rares cas.

L'erlotinib et le tabac

Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique ont montré une diminution significative de l'ASC_{inf} (2,8 fois moins importante), la C_{max} (1,5 fois moins importante) et la concentration plasmatique à 24h (9 fois moins importante), après l'administration d'erlotinib chez des 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 l'instauration du traitement par Erlotinib Sandoz, étant donné que les concentrations plasmatiques d'erlotinib seront sinon réduites. D'après les données issues de l'étude CURRENTS, aucune preuve n'a mis en évidence un quelconque bénéfice de la dose la plus élevée de 300 mg d'erlotinib par rapport à la dose recommandée de 150 mg chez les fumeurs. Les données de sécurité étaient comparables entre les doses de 300 mg et de 150 mg ; toutefois, une augmentation numérique de l'incidence des rashs, des maladies pulmonaires interstitielles et des cas de diarrhée a été notée chez les patients recevant la dose d'erlotinib la plus élevée (voir les rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2).

L'erlotinib et les inhibiteurs de la glycoprotéine P

L'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine P. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la glycoprotéine P (ex. : 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 (ex. : toxicité pour le SNC) n'ont pas été établies. Il conviendra de faire preuve de prudence dans ces situations.

L'erlotinib et les médicaments qui modifient le pH

L'erlotinib est caractérisé par une diminution de la 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. L'administration de l'erlotinib en concomitance avec de 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 %. Aucune modification du $T_{\max}$ ou de la demi-vie n'a été observée. L'administration d'erlotinib en concomitance avec 300 mg de ranitidine, un antihistaminique H_2 , a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale ($C_{\max}$) de l'erlotinib respectivement de 33 % et 54 %. Il est peu probable qu'une augmentation de la posologie d'erlotinib, en cas d'administration en concomitance avec de tels produits, ne compense cette diminution de l'exposition. Toutefois, lorsqu'erlotinib a été administré en décalé, 2 heures avant ou 10 heures après la dose de 150 mg de ranitidine, deux fois par jour, l'exposition à l'erlotinib (ASC) et la concentration maximale ($C_{\max}$) de l'erlotinib ont diminué seulement de 15 % et 17 %, respectivement. L'effet des antiacides sur l'absorption de l'erlotinib n'a pas été étudiée, mais l'absorption pourrait être altérée et ainsi conduire à une diminution des taux plasmatiques. En résumé, l'association de l'erlotinib avec des inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Si l'utilisation d'antiacides est considérée nécessaire pendant le traitement par erlotinib, ils devront être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la prise quotidienne d'erlotinib. Si l'utilisation de la ranitidine est envisagée, cette substance devra être utilisée de manière décalée ; c'est-à-dire qu'erlotinib devra être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de la ranitidine.

L'erlotinib et la gemcitabine

Dans le cadre d'une étude de phase Ib, aucun effet significatif de la gemcitabine sur la pharmacocinétique de l'erlotinib n'a été observé. Aucun effet significatif de l'erlotinib sur la pharmacocinétique de la gemcitabine n'a non plus été observé.

L'erlotinib et l'association carboplatine/paclitaxel

L'erlotinib augmente les concentrations de platine. Dans le cadre d'une étude clinique, l'utilisation de l'erlotinib en concomitance avec la carboplatine et le paclitaxel a entraîné une augmentation de l'ASC₀₋₄₈ du platine total de 10,6 %. Bien que statistiquement significative, l'importance de cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans la pratique clinique, d'autres facteurs associés peuvent conduire à une augmentation de l'exposition au carboplatine, comme une insuffisance rénale. Aucun effet significatif de la carboplatine ou du paclitaxel sur la pharmacocinétique de l'erlotinib n'a été observé.

L'erlotinib et la capécitabine

La capécitabine peut augmenter les concentrations de l'erlotinib. Lorsque l'erlotinib a été administré en concomitance avec de la capécitabine, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'ASC de l'erlotinib et une augmentation limitée de la $C_{\max}$ par rapport aux valeurs issues d'une autre étude, au cours de laquelle l'erlotinib a été utilisé en monothérapie. Aucun effet significatif de l'erlotinib sur la pharmacocinétique de la capécitabine n'a été observé.

L'erlotinib et les inhibiteurs du protéasome

Compte tenu de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du protéasome (ex. : le bortézomib) pourraient avoir une influence sur l'effet des inhibiteurs de l'EGFR, dont l'erlotinib. Cette influence est étayée par des données cliniques limitées et des études précliniques montrant une dégradation de l'EGFR par le protéasome.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée adéquate n'est disponible concernant l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène ni de parturition anormale. Toutefois, un effet indésirable sur la grossesse ne peut être exclu car des études réalisées chez le rat et le lapin ont montré une létalité embryofœtale augmentée (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour les humains est inconnu.

Femmes en âge de procréer

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant leur traitement par Erlotinib Sandoz. Des moyens de contraception adéquats doivent être utilisés pendant le traitement et pendant au moins deux semaines après avoir terminé le traitement. Le traitement doit être poursuivi chez les femmes enceintes uniquement si les avantages éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si l'erlotinib est excrété dans le lait maternel chez les humains. Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'impact de l'erlotinib sur la production de lait ou bien sa présence dans le lait maternel. Le risque potentiel pour le nourrisson étant inconnu, il doit être conseillé aux mères de ne pas allaiter pendant la prise d'Erlotinib Sandoz et pendant au moins 2 semaines après la dernière dose.

Fertilité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés ; toutefois, l'erlotinib n'est pas associé à une altération de l'aptitude mentale.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité :

L'évaluation de l'innocuité de l'erlotinib repose sur les données recueillies auprès de plus de 1 500 patients traités avec au moins une dose de 150 mg d'erlotinib en monothérapie et plus de 300 patients ayant reçu 100 ou 150 mg d'erlotinib en association avec la gemcitabine.

Cancer du poumon non à petites cellules (Erlotinib Sandoz administré en monothérapie)

Traitement de première intention chez des patients présentant des mutations de l'EGFR :

Dans le cadre d'une étude de phase III en ouvert et randomisée, ML20650, menée chez 154 patients, l'innocuité de l'erlotinib en traitement de première intention chez des patients atteints d'un CPNPC présentant des mutations activatrices de l'EGFR a été évaluée chez 75 patients.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés chez les patients traités par l'erlotinib au cours de l'étude ML20650 ont été un rash et une diarrhée, la plupart étaient de sévérité de grade 1/2 et gérables sans intervention. Des informations complètes sur le grade et l'incidence des éruptions cutanées et des diarrhées pour toutes les études cliniques sont disponibles dans la rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous.

Traitement d'entretien :

Au cours de deux autres études de phase III en double aveugle, randomisées, versus placebo, BO18192 (SATURN) et BO25460 (IUNO), l'erlotinib a été administré en traitement d'entretien après une chimiothérapie en première intention. Ces études ont été menées chez un total de 1 532 patients atteints d'un CPNPC à un stade avancé, récurrent ou métastatique, à la suite d'une chimiothérapie standard à base de platine en première intention.

Les EI les plus fréquemment observés chez les patients traités par l'erlotinib au cours des études BO18192 et BO25460 ont été un rash et une diarrhée.

Traitement de seconde intention et plus :

Dans le cadre d'une étude randomisée en double aveugle (BR.21 ; erlotinib administré en seconde intention), les rashes et les cas de diarrhée ont été les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés. Le délai moyen de survenue des rashes a été de 8 jours, et celui de la diarrhée de 12 jours.

Cancer du pancréas (erlotinib associé à la gemcitabine)

Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours de l'étude pivot PA.3 chez les patients atteints d'un cancer du pancréas recevant de l'erlotinib 100 mg associé à la gemcitabine étaient de la fatigue, un rash et une diarrhée. Le délai médian de survenue d'un rash et d'une diarrhée était respectivement de 10 et 15 jours.

Liste tabulée des effets indésirables

L'incidence des effets indésirables (EI) observés lors des essais cliniques et depuis la commercialisation, qui ont été rapportés avec l'erlotinib seul ou en association avec une chimiothérapie, est résumée dans le Tableau 1. Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes (MedDRA). La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Résumé des EI issus des essais cliniques et depuis la commercialisation par catégorie de fréquence :

Infections et infestations	
<i>Très fréquent</i>	infection*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Très fréquent</i>	anorexie, diminution du poids
Affections psychiatriques	
<i>Très fréquent</i>	dépression
Affections du système nerveux	
<i>Très fréquent</i>	neuropathie, maux de tête
Affections oculaires	
<i>Très fréquent</i>	kérato-conjonctivites sèches
<i>Fréquent</i>	kératites, conjonctivites
<i>Peu fréquent</i>	altération des cils*
<i>Très rare</i>	perforation de la cornée, ulcérations de la cornée, uvéite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>Très fréquent</i>	dyspnée, toux
<i>Fréquent</i>	épistaxis
<i>Peu fréquent</i>	pneumopathie interstitielle*
Affections gastro-intestinales	
<i>Très fréquent</i>	diarrhée*, nausée, vomissements, stomatite, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences
<i>Fréquent</i>	hémorragies gastro-intestinales
<i>Peu fréquent</i>	perforations gastro-intestinales
<i>Rare</i>	pneumatose intestinale
Affections hépatobiliaires	
<i>Très fréquent</i>	anomalie des tests de la fonction hépatique*
<i>Rare</i>	insuffisance hépatique*, hépatite
<i>Fréquence indéterminée</i>	hépatite aiguë

(ne peut être estimée selon les données disponibles)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Très fréquent</i>	éruptions cutanées*, prurit
<i>Fréquent</i>	alopécie, sécheresse cutanée, paronychie, folliculite, acné/dermatite acnéiforme, fissures de la peau
<i>Peu fréquent</i>	hirsutisme, altération des sourcils, ongles cassants et pertes d'ongles, réactions cutanées légères telles que l'hyperpigmentation
<i>Rare</i>	syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire
<i>Très rare</i>	syndrome de Stevens-Johnson / nécrolyse épidermique toxique*
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Fréquent</i>	insuffisance rénale
<i>Peu fréquent</i>	néphrite, protéinurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Très fréquent</i>	asthénie, fièvre, frissons

*Pour plus de détails, voir la rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous.

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Eruption cutanée

L'éruption cutanée inclut la dermatite acnéiforme. En général, l'éruption cutanée se manifeste comme une éruption érythémateuse et papulo-pustuleuse légère ou modérée, qui peut survenir ou s'aggraver sur les zones exposées au soleil. Pour les patients qui s'exposent au soleil, des vêtements protecteurs, et/ou l'utilisation d'écran solaire (ex. : filtre minéral) peuvent être conseillés.

Diarrhée

La diarrhée peut entraîner une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale. Cela peut conduire à des décès (voir rubrique 4.4).

Tableau 2 : Résumé de l'incidence et du grade d'éruption cutanée et de diarrhée observés dans chaque étude clinique

Etude	Indication	Eruption cutanée (%)					Diarrhée (%)				
		Grade			Action prise		Grade			Action prise	
		Tout	3	4	Arrêt ¹	Mod ²	Tout	3	4	Arrêt ¹	Mod ²
ML20650	CPNPC	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	CPNPC	49.2	6.0	0	1	8.3	20.3	1.8	0	<1	3
BO25460	CPNPC	39.4	5.0	0	0	5.6	24.2	2.5	0	0	2.8
BR.21	CPNPC	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Cancer du pancréas	-	5		1	2	-	5		1	2

¹Arrêt

²Modification de dose

Infection

Il peut s'agir d'infections sévères avec ou sans neutropénie, y compris une pneumonie, une septicémie et une cellulite.

Altération des cils

Les modifications incluent des cils incarnés, une croissance excessive et un épaississement des cils.

Pneumopathie interstitielle diffuse

Les pneumopathies interstitielles diffuses peuvent parfois être d'issue fatale chez des patients recevant l'erlotinib pour le traitement de CPNPC ou d'autres tumeurs solides avancées (voir rubrique 4.4). Une

incidence plus élevée a été observée chez les patients au Japon (voir rubrique 4.4).

Hémorragies gastro-intestinales

Les hémorragies gastro-intestinales peuvent être fatales (voir rubrique 4.4). Au cours des études cliniques, certains cas ont été associés à une administration concomitante de warfarine et d'autres à une administration concomitante d'AINS (voir rubrique 4.5). Les perforations gastro-intestinales peuvent également être fatales (voir rubrique 4.4).

Anomalies des tests de la fonction hépatique

Les anomalies comprennent une augmentation de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine. Les cas étaient principalement de sévérité légère à modérée, transitoires ou associés à des métastases hépatiques.

Insuffisance hépatique

Cela inclut des cas de décès. Les facteurs de risque peuvent inclure une maladie hépatique préexistante ou la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques (voir rubrique 4.4).

Syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse épidermique toxique

Cela inclut des cas de décès (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes

Des doses uniques d'Erlotinib Sandoz par voie orale, allant jusqu'à 1 000 mg d'erlotinib chez les sujets sains et jusqu'à 1 600 mg chez les patients cancéreux, ont été tolérées. L'administration de doses de 200 mg, deux fois par jour, chez des sujets sains a été mal tolérée après quelques jours de traitement. D'après les données issues de ces études, des effets indésirables graves (ex. : diarrhée, rash, augmentation éventuelle de l'activité des aminotransférases hépatiques) peuvent survenir au-delà de la dose recommandée.

Prise en charge

Dans le cas où un surdosage est soupçonné, Erlotinib Sandoz devra être suspendu et un traitement symptomatique devra être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique inhibiteur de la protéine kinase, code ATC : L01EB02

Mécanisme d'action :

L'erlotinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur au facteur de croissance épidermique/récepteur au facteur de croissance épidermique humain de type 1 (EGFR, également appelé « HER1 »). L'erlotinib est un inhibiteur puissant de la phosphorylation intracellulaire de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface des cellules 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 la mort des cellules.

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

Efficacité clinique

Traitement de première intention du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Erlotinib Sandoz administré en monothérapie)

L'efficacité de l'erlotinib dans le traitement de première intention des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR dans le CPNPC a été démontrée dans le cadre d'un essai de phase III, randomisé et mené en ouvert (ML20650, EURTAC). Cette étude a été menée chez des patients caucasiens, présentant un CPNPC métastatique ou à un stade localement avancé (stades IIIB et IV), n'ayant jamais reçu de chimiothérapie antérieure, ni de traitement anticancéreux systémique pour leur maladie localement avancée et qui présentaient des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit 150 mg d'erlotinib par jour, soit jusqu'à 4 cycles de double-chimiothérapie à base de platine.

Le critère d'évaluation primaire correspondait à la SSP, évaluée par l'investigateur. Les résultats en matière d'efficacité ont été résumés dans le Tableau 3.

Illustration 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP évaluée par l'investigateur dans le cadre de l'essai ML20650 (EURTAC) (date limite : avril 2012)

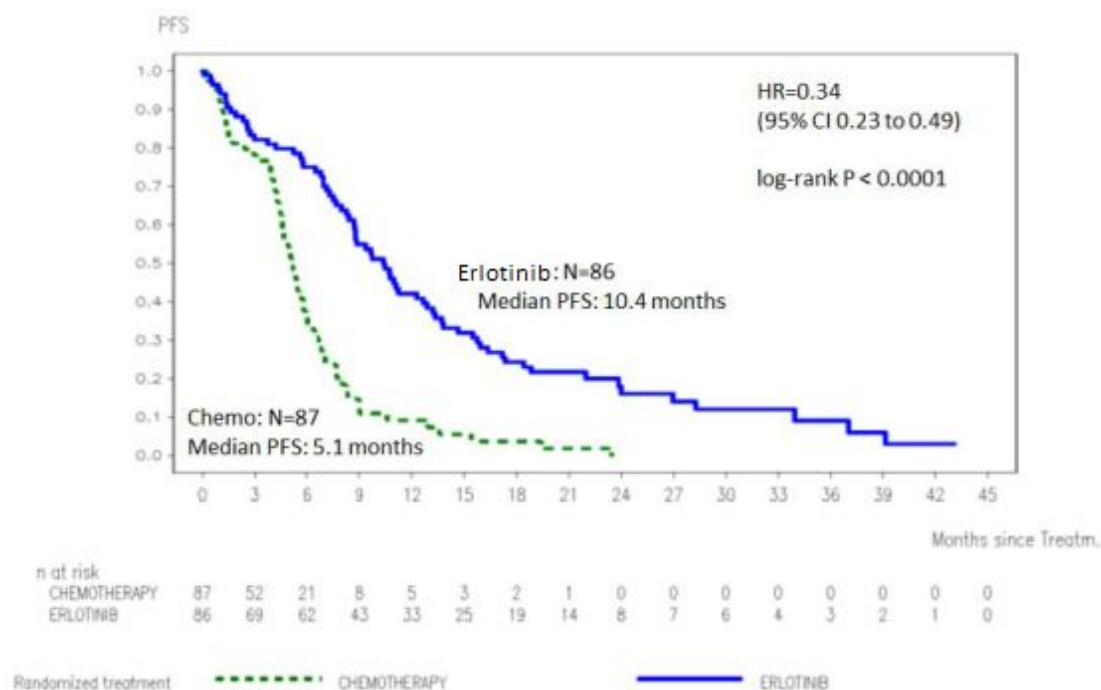


Tableau 3 : Résultats en matière d'efficacité opposant l'erlotinib à la chimiothérapie, dans le cadre de l'essai ML20650 (EURTAC)

		Erlotinib	Chimiothérapie	Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	valeur de p
Analyse provisoire pré-planifiée (SG de 35 % à maturité) (n = 153) Date limite : août 2010		n = 77	n = 76		
	Critère d'évaluation primaire : Survie sans progression (SSP, médiane en mois)* Evaluation par l'investigateur**	9,4	5,2	0,42 [0,27 – 0,64]	p < 0,0001
	Examen indépendant**	10,4	5,4	0,47 [0,27 – 0,78]	p = 0,003
	Meilleur taux de réponse globale (RT/RP)	54,5 %	10,5 %		p < 0,0001
	Survie globale (SG) (mois)	22,9	18,8	0,80 [0,47 – 1,37]	p = 0,4170
Analyse exploratoire (SG de 40 % à maturité) (n = 173) Date limite : janvier 2011		n = 86	n = 87		
	SSP (médiane en mois), évaluation par l'investigateur	9,7	5,2	0,37 [0,27 – 0,54]	p < 0,0001
	Meilleur taux de réponse globale (RT/RP)	58,1 %	14,9 %		p < 0,0001
	SG (mois)	19,3	19,5	1,04 [0,65 – 1,68]	p = 0,8702
Analyse mise à jour (SG de 62 % à maturité) (n = 173) Date limite : avril 2012		n = 86	n = 87		
	SSP (médiane en mois)	10,4	5,1	0,34 [0,23 – 0,49]	p < 0,0001
	SG*** (mois)	22,9	20,8	0,93 [0,64 – 1,36]	p = 0,7149

RT = réponse totale ; RP = réponse partielle

* 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 de l'investigateur et l'évaluation du comité d'examen indépendant était de 70 %.

*** Un taux critique important a été observé avec 82 % des patients du groupe traité par chimiothérapie ayant reçu ultérieurement un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR ; tous les patients (à l'exception de 2 d'entre eux) avaient reçu de l'erlotinib.

Traitement d'entretien du CPNPC après une chimiothérapie en première intention (Erlotinib Sandoz administré en monothérapie)

L'efficacité et l'innocuité de l'erlotinib en traitement d'entretien du CPNPC après une chimiothérapie en première intention ont été étudiées dans le cadre d'un essai randomisé, mené en double aveugle contre placebo (BO18192, SATURN). Cette étude a été menée auprès de 889 patients présentant un CPNPC métastatique ou localement avancé n'ayant pas progressé après 4 cycles de double-chimiothérapie à base de platine. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit 150 mg d'erlotinib, soit un placebo par voie orale, une fois par jour, jusqu'à ce que la maladie progresse. Le critère d'évaluation primaire de l'étude comprenait la survie sans progression (SSP) chez tous les patients. Les caractéristiques démographiques et pathologiques au début de l'étude étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Les patients présentant un indice de performance ECOG supérieur à 1, des comorbidités hépatiques ou rénales significatives, n'ont pas été inclus dans l'étude.

Au cours de cette étude, la population globale a montré un bénéfice pour le critère d'évaluation primaire (la SSP – HR = 0,71 ; p < 0,0001) et pour le critère d'évaluation secondaire (la SG – HR = 0,81 ; p = 0,0088). Cependant, le plus large bénéfice a été observé lors d'une analyse exploratoire prédéfinie chez des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (n = 49), qui a démontré un bénéfice substantiel pour la SSP (HR = 0,10 ; IC à 95 % ; 0,04 à 0,25 ; p < 0,0001) et pour la survie globale avec

un HR de 0,83 (IC à 95 % ; 0,34 à 2,02). 67 % des patients du sous-groupe traité par un placebo et présentant une mutation sur le gène EGFR ont reçu en deuxième intention (ou ultérieurement) des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR.

L'étude BO25460 (IUNO) a été menée auprès de 643 patients présentant un CPNPC à un stade avancé, dont les tumeurs ne présentaient aucune mutation activatrice de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R de l'exon 21) et dont la maladie n'a pas progressé après quatre cycles de chimiothérapie à base de platine.

L'étude visait à comparer la survie globale lors d'un traitement d'entretien en première intention avec l'erlotinib, avec celle obtenue lorsque l'erlotinib était administré au moment de la progression de la maladie. L'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation primaire. La SG de l'erlotinib en traitement d'entretien de première intention n'a pas été supérieure à celle de l'erlotinib utilisé en traitement de deuxième intention chez les patients ne présentant aucune mutation activatrice de l'EGFR (HR = 1,02, IC à 95 %, 0,85 à 1,22 ; p = 0,82). Le critère d'évaluation secondaire – la SSP – n'a montré aucune différence entre l'erlotinib et le placebo en traitement d'entretien (HR = 0,94, IC à 95 %, 0,80 à 1,11 ; p = 0,48).

D'après les données issues de l'étude BO25460 (IUNO), l'utilisation de l'erlotinib est déconseillée en traitement d'entretien de première intention chez les patients ne présentant aucune mutation activatrice de l'EGFR.

Traitement du CPNPC après l'échec d'au moins un cycle de chimiothérapie antérieure (Erlotinib Sandoz administré en monothérapie)

L'efficacité et l'innocuité de l'erlotinib en deuxième ou troisième intention ont été démontrées dans le cadre d'un essai randomisé, mené en double aveugle contre placebo (BR.21), auprès de 731 patients présentant un CPNPC métastatique ou à un stade localement avancé, suite à l'échec d'au moins un cycle antérieur de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit 150 mg d'erlotinib, soit un placebo par voie orale, une fois par jour. Les critères d'évaluation de l'étude comprenaient la survie globale, la survie sans progression (SSP), le taux de réponse, la durée de réponse, le délai d'aggravation des symptômes liés au cancer du poumon (toux, dyspnée et douleur) et l'innocuité. Le critère d'évaluation primaire concernait la survie.

Les caractéristiques démographiques au début de l'étude étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Environ deux tiers des patients étaient des hommes et l'indice de performance initial (ECOG) était de 2 chez environ un tiers des patients et de 3 chez 9 % des patients. 93 % et 92 % de la population globale des patients au sein des groupes traités respectivement avec de l'erlotinib et un placebo avaient reçu un cycle de traitement antérieur à base de platine, tandis que 36 % et 37 % de la population globale des patients au sein des groupes traités respectivement avec de l'erlotinib et un placebo avaient reçu un traitement antérieur à base de taxane.

Le rapport des risques instantanés ajusté (Hazard Ratio – HR) concernant les décès au sein du groupe traité par l'erlotinib, par rapport au groupe traité par placebo était de 0,73 (IC à 95 %, 0,60 à 0,87) (p = 0,001). Le pourcentage de patients en vie après 12 mois de traitement était de 31,2 % au sein du groupe traité par l'erlotinib et de 21,5 % au sein du groupe traité par le placebo. La survie globale médiane était de 6,7 mois au sein du groupe traité par l'erlotinib (IC à 95 %, 5,5 à 7,8 mois), par rapport à 4,7 mois au sein du groupe traité par placebo (IC à 95 %, 4,1 à 6,3 mois).

L'effet sur la survie globale a été exploré à travers plusieurs sous-groupes de patients. L'effet de l'erlotinib sur la survie globale était similaire chez les patients présentant un statut de performance (ECOG) initial entre 2 et 3 (HR = 0,77, IC à 95 %, 0,6 à 1,0) ou entre 0 et 1 (HR = 0,73, IC à 95 %, 0,6 à 0,9), chez les hommes (HR = 0,76, IC à 95 %, 0,6 à 0,9) ou les femmes (HR = 0,80, IC à 95 %, 0,6 à 1,1), chez les patients de moins de 65 ans (HR = 0,75, IC à 95 %, 0,6 à 0,9) ou chez les patients

plus âgés (HR = 0,79, IC à 95 %, 0,6 à 1,0), chez les patients ayant reçu un traitement par le passé (HR = 0,76, IC à 95 %, 0,6 à 1,0) ou chez ceux ayant reçu plus d'un traitement par le passé (HR = 0,75, IC à 95 %, 0,6 à 1,0), chez les patients caucasiens (HR = 0,79, IC à 95 %, 0,6 à 1,0) ou chez les patients asiatiques (HR = 0,61, IC à 95 %, 0,4 à 1,0), chez les patients présentant un adénocarcinome (HR = 0,71, IC à 95 %, 0,6 à 0,9) ou un carcinome épidermoïde (HR = 0,67, IC à 95 %, 0,5 à 0,9), mais pas chez les patients présentant d'autres histologies (HR = 1,04, IC à 95 %, 0,7 à 1,5), chez les patients présentant une maladie de stade IV au moment du diagnostic (HR = 0,92, IC à 95 %, 0,7 à 1,2) ou inférieur au stade IV au moment du diagnostic (HR = 0,65, IC à 95 %, 0,5 à 0,8). L'avantage du traitement par l'erlotinib était bien plus important chez les patients n'ayant jamais fumé (HR de la survie = 0,42, IC à 95 %, 0,28 à 0,64) par rapport aux fumeurs ou anciens fumeurs (HR = 0,87, IC à 95 %, 0,71 à 1,05). Parmi les 45 % de patients dont le statut d'expression de l'EGFR était connu, le rapport des risques instantanés était de 0,68 (IC à 95 %, 0,49 à 0,94) pour les patients dont l'expression du gène EGFR de la tumeur était positive, et de 0,93 (IC à 95 %, 0,63 à 1,36) pour les patients dont l'expression du gène EGFR de la tumeur était négative (déterminée par immunohistochimie, au moyen du kit PharmDx[®] pour l'EGFR, selon lequel le résultat est négatif lorsque le récepteur est mis en évidence dans moins de 10 % des cellules tumorales). Chez les 55 % de patients restants, dont le statut d'expression de l'EGFR demeurait inconnu, le rapport des risques instantanés était de 0,77 (IC à 95 %, 0,61 à 0,98).

La SSP médiane était de 9,7 semaines au sein du groupe traité par l'erlotinib (IC à 95 %, 8,4 à 12,4 semaines), par rapport à 8,0 semaines au sein du groupe traité par le placebo (IC à 95 %, 7,9 à 8,1 semaines).

Le taux de réponse objective, selon les critères RECIST, au sein du groupe traité par l'erlotinib était de 8,9 (IC à 95 %, 6,4 à 12,0). Les 330 premiers patients ont été évalués de manière centralisée (taux de réponse : 6,2 %) ; 401 patients ont été évalués par l'investigateur (taux de réponse : 11,2 %).

La durée médiane de la réponse était de 34,3 semaines et variait de 9,7 à plus de 57,6 semaines. La proportion de patients ayant présenté une réponse totale, une réponse partielle ou une stabilisation de la maladie était de 44,0 % et de 27,5 %, respectivement, pour le groupe traité par l'erlotinib et le groupe traité par le placebo (p = 0,004).

Un bénéfice en matière de survie a également été observé chez les patients traités par l'erlotinib n'ayant pas présenté de réponse tumorale objective (selon les critères RECIST). Cela a été mis en évidence par un rapport des risques instantanés de décès de 0,82 (IC à 95 %, 0,68 à 0,99) chez les patients dont la meilleure réponse a été une stabilisation ou une progression de la maladie.

L'erlotinib a eu un effet bénéfique sur les symptômes développés en prolongeant significativement les délais d'aggravation de la toux, de la dyspnée et des douleurs par rapport au placebo.

Au cours d'une étude de phase III en double aveugle et randomisée (MO22162, CURRENTS), comparant deux doses d'erlotinib (300 mg contre 150 mg) chez des fumeurs (moyenne de 38 paquets-années) atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique en traitement de deuxième intention suite à l'échec d'une chimiothérapie, la dose de 300 mg d'erlotinib n'a pas démontré de bénéfice en matière de SSP par rapport à la dose recommandée (7,00 contre 6,86 semaines, respectivement).

Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient tous cohérents avec le critère d'évaluation principal et aucune différence n'a été relevée en matière de SG entre les patients traités par l'erlotinib à la dose de 300 mg et ceux traités par l'erlotinib à la dose de 150 mg par jour (HR = 1,03 ; IC à 95 % ; 0,8 à 1,32). Les données de sécurité étaient comparables entre les doses de 300 mg et de 150 mg ; toutefois, une augmentation numérique de l'incidence des rashs, des maladies pulmonaires interstitielles et des cas de diarrhée a été notée chez les patients recevant la dose d'erlotinib la plus élevée. En se basant sur les données issues de l'étude CURRENTS, aucune preuve n'a mis en évidence un quelconque bénéfice de la dose la plus élevée de 300 mg d'erlotinib par rapport à la dose recommandée de 150 mg chez les fumeurs.

Les patients de cette étude n'ont pas été sélectionnés selon le statut mutationnel du gène EGFR (voir les rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2).

Cancer du pancréas (Erlotinib Sandoz administré en concomitance avec de la gemcitabine dans le cadre de l'étude PA.3)

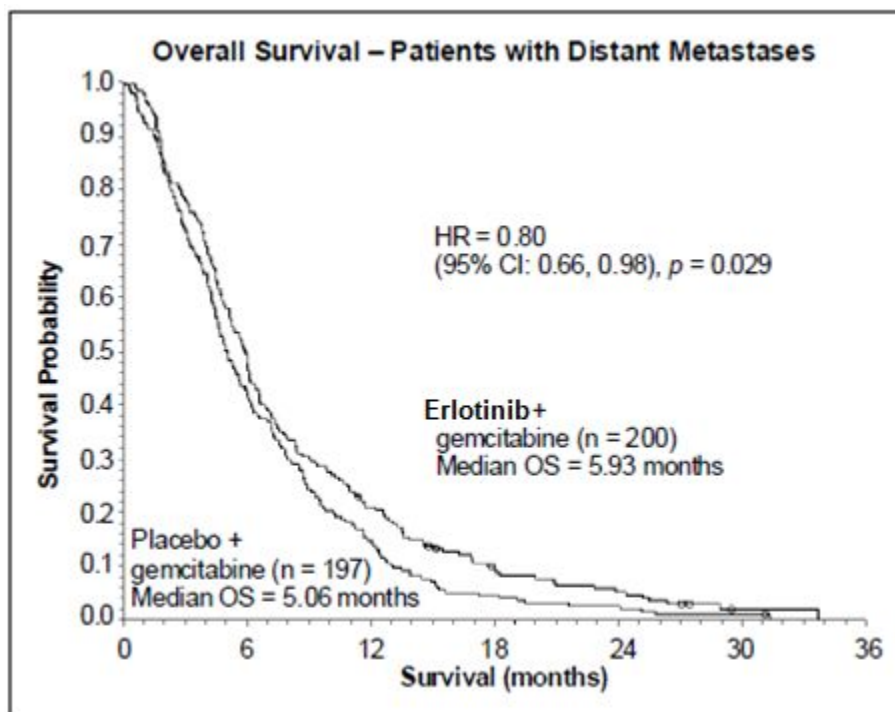
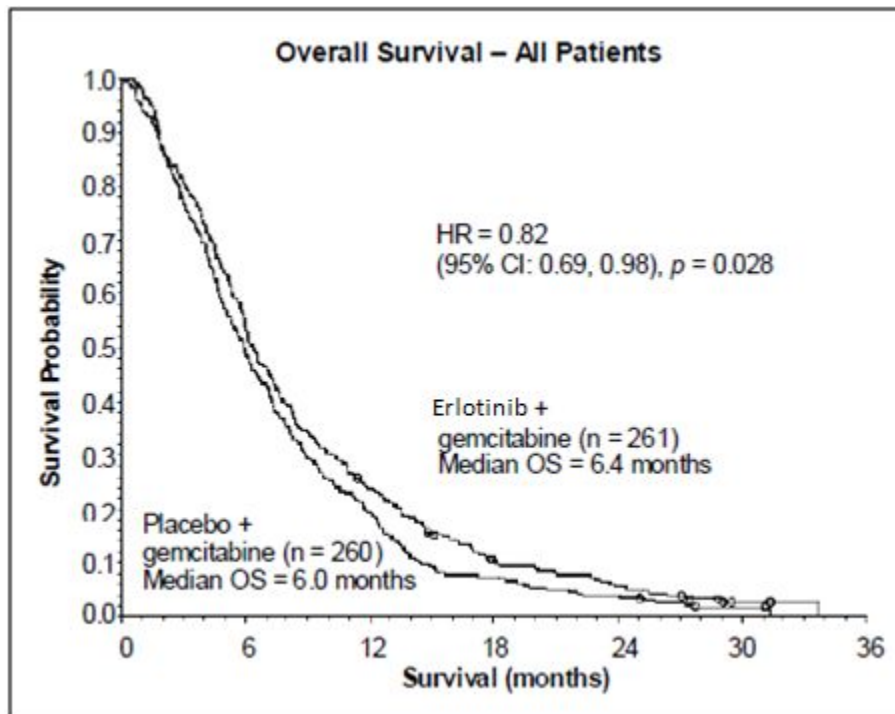
L'efficacité et l'innocuité de l'erlotinib en association avec la gemcitabine, en traitement de première intention, ont été évaluées dans le cadre d'un essai randomisé, mené en double aveugle, contre placebo, chez des patients présentant un cancer du pancréas à un stade localement avancé, non résécable ou métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'erlotinib ou un placebo, une fois par jour, en traitement continu avec de la gemcitabine IV (1 000 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 [dose et schéma posologique approuvés pour le cancer du pancréas, voir le RCP pour la gemcitabine]). L'erlotinib ou le placebo ont été pris par voie orale, une fois par jour, jusqu'à ce que la maladie progresse ou jusqu'au développement d'effets indésirables inacceptables. Le critère d'évaluation primaire concernait la survie globale.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients étaient similaires entre les 2 groupes de traitement (100 mg d'erlotinib + gemcitabine ou de placebo + gemcitabine), sauf pour une proportion de femmes légèrement plus élevée dans le groupe traité par l'association erlotinib/gemcitabine que dans le groupe traité par l'association placebo/gemcitabine :

Visite initiale	Erlotinib	Placebo
Femmes	51 %	44 %
Indice de performance ECOG lors de la visite initiale = 0	31 %	32 %
Indice de performance ECOG lors de la visite initiale = 1	51 %	51 %
Indice de performance ECOG lors de la visite initiale = 2	17 %	17 %
Maladie métastatique lors de la visite initiale	77 %	76 %

La survie a été évaluée au sein de la population en intention de traiter, sur la base des données obtenues dans le cadre du suivi de la survie. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (les résultats de la population métastatique et de la population à un stade localement avancé sont issus d'une analyse exploratoire des sous-groupes).

Résultats	Erlotinib (mois)	Placebo (mois)	Δ (mois)	IC du Δ	HR	IC du HR	Valeur de p
Population globale							
Survie globale médiane	6,4	6,0	0,41	-0,54 – 1,64	0,82	0,69 – 0,98	0,028
Survie globale moyenne	8,8	7,6	1,16	-0,05 – 2,34			
Population métastatique							
Survie globale médiane	5,9	5,1	0,87	-0,26 – 1,56	0,80	0,66 – 0,98	0,029
Survie globale moyenne	8,1	6,7	1,43	0,17 – 2,66			
Population à un stade localement avancé							
Survie globale médiane	8,5	8,2	0,36	-2,43 – 2,96	0,93	0,65 – 1,35	0,713
Survie globale moyenne	10,7	10,5	0,19	-2,43 – 2,69			



Dans le cadre d'une analyse post-hoc, l'avantage du traitement par l'erlotinib peut être plus important chez les patients ayant un état clinique favorable au début de l'étude (faible intensité de la douleur, bonne qualité de vie et bon indice de performance). L'avantage est principalement lié à la présence de douleur de faible intensité.

Dans le cadre d'une analyse post-hoc, les patients sous erlotinib ayant développé un rash ont présenté une survie globale plus longue par rapport aux patients n'ayant pas développé de rash (SG médiane de 7,2 mois contre 5 mois, HR = 0,61). 90 % des patients sous erlotinib ont développé un rash dans les 44 premiers jours de traitement. Le délai moyen de survenue des rashes a été de 10 jours.

Population pédiatrique :

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études sur l'erlotinib – utilisé dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et du cancer du pancréas – et ce, dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après l'administration orale, la concentration plasmatique maximale de l'erlotinib est atteinte environ 4 heures après l'administration orale. Une étude réalisée auprès de volontaires sains et normaux a permis d'obtenir une estimation de la biodisponibilité absolue à 59 %. L'exposition suite à une administration orale a été augmentée avec la consommation de nourriture.

Distribution :

Le volume apparent moyen de distribution est de 232l. L'erlotinib est distribué dans les tissus tumoraux chez les humains. Dans le cadre d'une étude menée auprès de 4 patients (3 présentant un cancer du poumon non à petites cellules [CPNPC] et 1 présentant un cancer du larynx) recevant une dose orale journalière de 150 mg d'erlotinib, des échantillons tumoraux obtenus par excision chirurgicale le 9^e jour du traitement ont mis en évidence des concentrations moyennes d'erlotinib de 1 185 ng/g de tissu dans la tumeur. Cela correspondait à une moyenne globale de 63 % (intervalle : 5 à 161 %) des concentrations plasmatiques maximales observées à l'état d'équilibre. Les principaux métabolites actifs étaient présents dans la tumeur à des concentrations moyennes de 160 ng/g de tissu, correspondant à une moyenne globale de 113 % (intervalle : 88 à 130 %) des concentrations plasmatiques maximales observées à l'état d'équilibre. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %. L'erlotinib se lie à la fois à l'albumine sérique et à l'alpha-1 glycoprotéine acide.

Biotransformation :

L'erlotinib est métabolisé dans le foie par les cytochromes hépatiques chez les humains, principalement par le CYP3A4 et dans une moindre mesure par le CYP1A2. Le métabolisme extra-hépatique par le CYP3A4 dans les intestins, le CYP1A1 dans les poumons et le CYP1B1 dans le tissu tumoral, contribue 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 des acides carboxyliques ; 2) oxydation de la fraction acétylène, suivie d'une hydrolyse en acide arylcarboxylique ; et 3) hydroxylation aromatique de la fraction phénylacétylène. Les principaux métabolites de l'erlotinib (OSI-420 et OSI-413), produits par O-déméthylation de l'une ou l'autre des chaînes latérales ont présenté une activité similaire à celle de l'erlotinib, dans le cadre de recherches *in vitro* et d'études de modèles tumoraux *in vivo*. Ils sont présents dans le plasma à des taux inférieurs à 10 % de ceux de l'erlotinib et ont des paramètres pharmacocinétiques similaires à ceux de l'erlotinib.

Élimination :

L'erlotinib est principalement excrété sous forme de métabolites dans les selles (> 90 %), l'élimination par les reins ne représentant qu'une faible proportion (environ 9 % d'une dose orale). Moins de 2 % de la dose administrée par voie orale a été excrétée sous forme inchangée. Une analyse de la pharmacocinétique de population chez 591 patients ayant reçu l'erlotinib en monothérapie a montré une clairance moyenne apparente de 4,47 l/h et une demi-vie médiane de 36,2 heures. Par conséquent, le délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques devrait être d'environ 7 à 8 jours.

Pharmacocinétique dans les populations particulières :

D'après une analyse de la pharmacocinétique de population, aucun lien cliniquement significatif n'a été observé entre la clairance apparente prévue et l'âge, le poids corporel, le sexe et l'ethnicité des patients.

Les facteurs liés aux patients et corrélés aux paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib sont la bilirubinémie totale, la concentration en alpha-1 glycoprotéine acide et le tabagisme. Une augmentation des concentrations sériques de la bilirubine totale et des concentrations en alpha-1 glycoprotéine acide a été associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib. La pertinence 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 ayant reçu une dose orale unique de 150 mg d'erlotinib. La moyenne géométrique de la $C_{\max}$ était de 1 056 ng/ml chez les non-fumeurs et de 689 ng/ml chez les fumeurs, avec un rapport moyen de fumeurs à non-fumeurs de 65,2 % (IC à 95 % : 44,3 à 95,9, $p = 0,031$). La moyenne géométrique de l' $ASC_{0-\infty}$ était de 18 726 ng•h/ml chez les non-fumeurs et de 6 718 ng•h/ml chez les fumeurs, avec un rapport moyen de 35,9 % (IC à 95 % : 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 de 34,8 ng/ml chez les fumeurs, avec un rapport moyen de 12,1 % (IC à 95 % : 4,82 à 30,2, $p = 0,0001$).

Dans le cadre de l'essai pivot de phase III sur le CPNPC, les fumeurs ont atteint l'état d'équilibre de l'erlotinib à une concentration plasmatique de 0,65 µg/ml ($n = 16$), soit une concentration environ 2 fois inférieure à celle d'anciens fumeurs ou de patients n'ayant jamais fumé (1,28 µg/ml, $n = 108$). Cet effet a été accompagné par une augmentation de 24 % de la clairance plasmatique apparente de l'erlotinib. Dans le cadre d'une étude de titration de la dose de phase I, menée auprès de patients fumeurs présentant un CPNPC, les analyses de la pharmacocinétique à l'état d'équilibre a indiqué une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition à l'erlotinib lorsque la dose d'erlotinib est passée de 150 mg à la dose maximale tolérée de 300 mg. Dans cette étude, les concentrations plasmatiques minimales observées à l'état d'équilibre, lors de l'utilisation d'une dose de 300 mg chez les fumeurs, était de 1,22 µg/ml ($n = 17$). Voir rubriques 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1.

D'après les résultats des études de la pharmacocinétique, il doit être conseillé aux fumeurs d'arrêter de fumer pendant la prise d'erlotinib, étant donné que les concentrations plasmatiques du médicament pourraient sinon être diminuées.

D'après une analyse de la pharmacocinétique de population, la présence d'un opioïde a visiblement augmenté l'exposition à l'erlotinib d'environ 11 %.

Une deuxième analyse de la pharmacocinétique de population a été menée ; elle a étudié les données recueillies sur l'utilisation de l'erlotinib chez 204 patients présentant un cancer du pancréas, qui ont reçu l'erlotinib en association avec la gemcitabine. Cette analyse a montré que les covariantes affectant la clairance de l'erlotinib chez les patients inclus dans l'étude menée sur le cancer du pancréas étaient similaires à celles observées lors de l'analyse de la pharmacocinétique précédente en monothérapie. Aucun nouvel effet de covariance n'a été identifié. L'administration concomitante de gemcitabine n'a eu aucun effet sur la clairance plasmatique de l'erlotinib.

Population pédiatrique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients pédiatriques.

Population âgée

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

L'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Chez les patients présentant des tumeurs solides et une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh entre 7 et 9), la moyenne géométrique de l' ASC_{0-t} et la $C_{\max}$ de l'erlotinib étaient respectivement de 27 000 ng•h/ml et 805 ng/ml, par rapport à 29 300 ng•h/ml et 1 090 ng/ml chez les patients ayant une fonction hépatique adéquate, y compris ceux atteints d'un cancer primitif du foie ou des métastases hépatiques. Bien que la $C_{\max}$ ait été inférieure de manière statistiquement significative chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucune donnée n'est disponible concernant l'influence d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de l'erlotinib. Dans le cadre d'une analyse de pharmacocinétique de population, une augmentation des concentrations

sériques de la bilirubine totale a été associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib.

Insuffisance rénale

L'erlotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de manière significative par voie rénale, étant donné que moins de 9 % de la dose administrée a été excrétée dans les urines. Dans le cadre d'une analyse de la pharmacocinétique de population, aucun lien cliniquement significatif n'a été observé entre la clairance de l'erlotinib et la clairance de la créatinine, mais aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets observés suite à une administration chronique chez au moins une espèce animale ou lors d'une étude chez l'animal comprenaient les suivants : des effets sur la cornée (atrophie, ulcération), des effets cutanés (dégénérescence et inflammation folliculaires, rougeur et alopecie), des effets ovariens (atrophie), des effets hépatiques (nécrose du foie), des effets rénaux (nécrose papillaire et dilatation tubulaire) et des effets touchant le tractus gastro-intestinal (retard de la vidange gastrique et diarrhée). Une diminution des taux de globules rouges et une augmentation des taux de globules blancs (notamment des neutrophiles) ont été observées. Des augmentations de l'ALAT, de l'ASAT et de la bilirubine, associées à la prise du traitement, ont été observées. Ces résultats ont été obtenus à des expositions bien en dessous des expositions cliniquement pertinentes.

Compte tenu de son mécanisme d'action, l'erlotinib a un potentiel tératogène. Les données issues d'études de la toxicité sur la reproduction, menées chez les rats et les lapins, à des doses proches de la dose maximale tolérée (DMT) et/ou toxiques pour les mères, ont montré une toxicité sur la reproduction (embryotoxicité chez les rats, résorption embryonnaire et fœtotoxicité chez les lapins) et une toxicité sur le développement (diminution de la croissance et de la survie chez les jeunes rats). Toutefois, ces études n'ont révélé aucun signe d'effet tératogène ou d'altération de la fertilité. Ces résultats ont été obtenus à des expositions cliniquement pertinentes.

Les études conventionnelles sur la génotoxicité de l'erlotinib ont abouti à des résultats négatifs. Les études de cancérogenèse menées pendant deux ans sur l'erlotinib chez des rats et des souris ont donné des résultats négatifs à des niveaux d'exposition supérieurs au niveau d'exposition thérapeutique chez les humains (respectivement jusqu'à 2 fois et 10 fois supérieurs en se basant sur la C_{max} et/ou l'ASC).

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 :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E 460)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium (E 470b)

Pellicule :

Alcool polyvinylique (E 1203)
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Talc (E 553b)
Acide méthacrylique – copolymère d'acrylate d'éthyle (1:1) de type A
Hydrogénocarbonate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert aucune précaution particulière en matière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont disponibles en plaquettes en Alu – OPA/Alu/PVC et conditionnées dans des boîtes en carton.

Présentations :

30 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

Erlotinib Sandoz 25 mg :	BE525804
Erlotinib Sandoz 100 mg :	BE525813
Erlotinib Sandoz 150 mg :	BE525822

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

Date de première autorisation : 16 février 2018

Date de renouvellement de l'autorisation : 05/08/2023

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2025

Date d'approbation du texte : 11/2025