ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LA MÉDICINAL PRODUIT

ERLOFRA 25 mg, comprimés pelliculés

ERLOFRA 100 mg comprimés pelliculés

ERLOFRA 150 mg pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

ERLOFRA 25 mg film enduit. enduit comprimés
Chaque pelliculé tablette contient. contient 25 mg erlotinib (comme erlotinib chlorhydrate).

ERLOFRA 100 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé le comprimé contient 100 mg erlotinib (comme erlotinib chlorhydrate).

ERLOFRA 150 mg pelliculé comprimés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'erlotinib (sous

forme de chlorhydrate d'erlotinib).Excipients à effet notoire

ERLOFRA 25 mg film enduit. enduit comprimés
Chaque 25 mg pelliculé tablette contient. contient 27.43 mg Lactose monohydraté.

ERLOFRA 100 mg pelliculé comprimés
Chaque 100 mg pelliculé tablette contient. contient 69.21 mg Lactose monohydraté.

ERLOFRA 150 mg pelliculé comprimés
Chaque comprimé pelliculé à 150 mg contient 103,82 mg

de lactose monohydraté.Pour le plein liste.liste de

excipients, voir article 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

Non petit Cellule Poumon Cancer (CPNPC)

ERLOFRA est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints de maladies non métastasées ou localement avancées.petite cellule poumon cancer.cancer (CPNPC) avec EGFR activation des mutations.

ERLOFRA est également indiqué pour le traitement d'entretien de substitution chez les patients atteints de métaboliser CPNPC avec EGFR activer. activer mutation et stable.stable maladie après Première ligne chimiothérapie.

ERLOFRA est également indiqué pour le traitement des patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. après l'échec d'au moins un schéma de chimiothérapie antérieur. Chez les patients présentant des tumeurs sans EGFR activer. activer mutations, ERLOFRA est indication quand autre options de traitement sont pas considéré convenable. convenable.

Quand prescrire ERLOFRA, facteurs facteurs associé. associé avec prolongé survie.survie devrait. devrait beige pris dans compte.

Aucun bénéfice en termes de survie ni aucun autre effet pertinent du traitement n'ont été démontrés patients. patients avec Épidermique Croissance Facteur Récepteurs (EGFR)-IHC négatif tumeurs (voir section.section 5.1).

Pancréatique cancer.cancer

ERLOFRA en association avec la gemcitabine est indiqué dans le traitement des patients présentant des métastases.pancréatique cancer.

Lors de la prescription de ERLOFRA, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en compte.(voir les articles 4.2 et 5.1).

Non survie.survie avantage.avantage pourrait. pourrait beige montré pour les patients avec localement avancé.avancé maladie.

3.2 Posologie et méthode. méthode de l'administration

Le traitement par ERLOFRA doit être supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des thérapies anticancéreuses.Les patients avec Non-Petit Cellule Poumon Cancer
Mutations EGFR test. test devrait. devrait beige effectué. effectué imprimer se conformer à le approuvé les indications (voir section.section 4.1).

La dose quotidienne recommandée de ERLOFRA est de 150 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures aprèsle ingestion de nourriture.

Les patients avec pancréatique cancer.cancer
La dose quotidienne recommandée de ERLOFRA est de 100 mg à prendre au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion d'aliments, en association avec la gemcitabine (voir le résumé des caractéristiques du produit degemcitabine pour l'indication cancer du pancréas). Chez les patients qui ne développent pas d'éruption cutanée au cours des premiers 4 – 8 semaines de traitement, plus loin. plus loin ERLOFRA le traitement doit être réévalué (voir section 5.1).

Lorsqu'un ajustement posologique est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50 mg (voir rubrique 4.4).ERLOFRA est disponible en points forts de 25 mg, 100 mg et 150 mg.

Concomitant utiliser du CYP3A4 substrats et modulateurs couture exiger. exiger dose.dose ajustement (voir section.section 4.5).

Hépatique déficience

L'erlotinib est éliminé par métabolisme hépatique et excrétion biliaire. Bien que l'exposition à l'erlotinib ait étésimilaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9) par rapport aux chez les patients ayant une fonction hépatique adéquate, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de ERLOFRA à patients présentant une insuffisance hépatique. Une réduction de la dose ou une interruption de ERLOFRA doit être envisagée si des effets indésirables graves surviennent. La sécurité et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients avec dysfonctionnement hépatique sévère (AST/SGOT et ALT/SGPT > 5 x LSN). Utilisation de ERLOFRA chez les patientsavec hépatique sévère dysfonctionnement. dysfonctionnement est pas recommandé (voir rubrique 5.2).

Rénal déficience

La sécurité et l'efficacité de l'erlotinib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale (sérum concentration de créatinine > 1,5 fois la limite supérieure normale). Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune doseDes ajustements semblent nécessaires chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). Utiliser de ERLOFRA imprimer les patients avec sévère rénal. rénal la déficience n’est pas recommandée.

Pédiatrique population.population

La sécurité et l'efficacité de l'erlotinib dans les indications approuvées n'ont pas été établies chez les patients.sous le l'âge de 18 ans. Utiliser de ERLOFRA dans patients pédiatriques est pas recommandé.

Les fumeurs

Il a été démontré que le tabagisme réduit l'exposition à l'erlotinib de 50 à 60 % . Le maximum toléré La dose de ERLOFRA chez les patients atteints d'un CPNPC qui fument actuellement des cigarettes était de 300 mg. La dose de 300 mg a faitne montrent pas d'amélioration de l'efficacité du traitement de deuxième intention après échec de la chimiothérapie par rapport au dose recommandée de 150 mg chez les patients qui continuent à fumer des cigarettes. Les données de sécurité étaient comparablesentre les doses de 300 mg et 150 mg ; cependant, il y a eu une augmentation numérique de l'incidence de éruption cutanée, maladie pulmonaire interstitielle et diarrhée, chez les patients recevant la dose la plus élevée d'erlotinib. Actuel les fumeurs devrait être conseillé grand arrêter de fumer (voir rubriques 4.4, 4.5, 5.1 et 5.2).

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'erlotinib ou à n'importe qui de le excipients répertorié imprimer section.section 6.1.

3.4 Spécial avertissements. avertissements et précautions pour utilisation

Évaluation de EGFR mutation.mutation statut.statut

Lorsqu'on envisage l'utilisation de ERLOFRA comme traitement de première intention ou d'entretien dans les cas localement avancés oumétaboliser CPNPC, il est important. important que le EGFR mutation.mutation statut de un patient est déterminé.

Un test validé, robuste, fiable et sensible avec un seuil de positivité prédéfini et utilité démontrée pour la détermination du statut de mutation de l'EGFR, en utilisant soit l'ADN tumoral dérivé à partir d'un échantillon de tissu ou d'ADN libre circulant (cfDNA) obtenu à partir d'un échantillon de sang (plasma), doit

beige effectué selon grand locale médical. médical pratique.

Si un test cfDNA basé sur le plasma est utilisé et que le résultat est négatif pour l'activation des mutations, effectuez un tissu. tissu test possible partout exigible grand le potentiel. pour FAUX négatif résultats. depuis un à base de plasma kiểm TRA.

Les fumeurs

Il convient de conseiller aux fumeurs actuels d'arrêter de fumer, car les concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurspar rapport aux non-fumeurs sont réduits. Le degré de réduction fera probablement l'objet d'études approfondies(voir articles 4.2, 4.5, 5.1 et 5.2).

Interstitiel Poumon Maladie

Des cas d'événements de type maladie pulmonaire interstitielle (MPI), y compris la mortalité, ont été rapportés. rarement chez les patients recevant ERLOFRA pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), cancer du pancréas ou autres tumeurs solides avancées. Dans l'étude pivot BR.21 sur le CPNPC, le L'incidence de l'ILD (0,8 %) était la même dans les groupes placebo et ERLOFRA. Dans une méta-analyse de Essais cliniques contrôlés randomisés sur le CPNPC (à l'exclusion des études de phase I et de phase II à un seul bras en raison demanque de groupes témoins), l'incidence des événements de type ILD était de 0,9 % sous ERLOFRA, contre 0,4 % sous ERLOFRA. patients dans les bras témoins. Dans l'étude sur le cancer du pancréas en association avec la gemcitabine, le L'incidence des événements de type ILD était de 2,5 % dans le groupe ERLOFRA plus gemcitabine contre 0,4 % dans le groupe groupe traité par placebo plus gemcitabine. Diagnostics rapportés chez les patients suspectés d'avoir une PID-like les événements comprenaient une pneumopathie, une pneumopathie radique, une pneumopathie d'hypersensibilité, une pneumopathie interstitielle pneumonie,

maladie pulmonaire interstitielle, bronchiolite oblitérante, fibrose pulmonaire, maladie respiratoire aiguë Syndrome de détresse (SDRA), alvéolite et infiltration pulmonaire. Les symptômes ont commencé de quelques jours à plusieurs mois après le début du traitement par ERLOFRA. Facteurs confondants ou contributifs tels que chimiothérapie concomitante ou antérieure, radiothérapie antérieure, maladie pulmonaire parenchymateuse préexistante, les maladies pulmonaires métastatiques ou les infections pulmonaires étaient fréquentes. Une incidence plus élevée d'ILD (environ 5 % avec un taux de mortalité de 1,5 %) est observé chez les patients dans les études menées en Japon.

Chez les patients qui développent des symptômes pulmonaires inexpliqués nouveaux et/ou progressifs, tels quecomme dyspnée, toux et fièvre, Thérapie ERLOFRA devrait. devrait beige interrompu. interrompu en attente diagnostic.diagnostic évaluation.

Les patients traités simultanément par l'erlotinib et la gemcitabine doivent être étroitement surveillés.possibilité de développer une toxicité de type ILD.

Si une PID est diagnostiquée, ERLOFRA doit être arrêté et approprié traitement.traitement initié comme nécessaire. nécessaire (voir section.section 4.8).

<u>Diarrhée, déshydratation, électrolyte.électrolyte déséquilibre et rénal. rénal échec</u>

Des diarrhées (y compris de très rares cas d'issue fatale) sont survenues dans environ 50 % des cas. patients. patients sur ERLOFRA et modéré.modéré ou sévère.sévère diarrhée devrait. devrait beige traité avec par exemple lopéramide. Imprimer quelquescas. cas dose.dose réduction.réduction couture beige nécessaire. Dans le clinique.clinique études doses.doses étaient réduit.réduit par 50 mg étapes.

Les réductions de dose par paliers de 25 mg n'ont pas été évaluées. En cas de troubles graves ou persistants diarrhée, nausées, anorexie ou vomissements associés à une déshydratation, le traitement par ERLOFRA doit être doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises pour traiter la

déshydratation (voir rubrique 4.8). LàDe rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (incluant la mortalité) ont été rapportés. Certains cas ont été déshydratation secondaire sévère due à la diarrhée, aux vomissements et/ou à l'anorexie, tandis que d'autres étaient confondu par une chimiothérapie concomitante. Dans les cas de diarrhée plus graves ou persistants, ou dans les cas conduisant à une déshydratation, en particulier chez les groupes de patients présentant des facteurs de risque aggravants (notamment chimiothérapie concomitante et autres médicaments, symptômes ou maladies ou autres facteurs prédisposants conditions médicales, y compris un âge avancé), le traitement par ERLOFRA doit être interrompu et des mesures appropriées doivent être prises.doit être pris pour réhydrater intensément les patients par voie intraveineuse. De plus, la fonction rénale et sérum électrolytes, y compris potassium.potassium devrait être surveillé imprimer patients à risque de déshydratation.

Hépatotoxicité

Les cas graves de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse (DILI) comprennent l'hépatite, l'hépatite aiguë et l'insuffisance hépatique.(y compris mortels) ont été rapportés lors de l'utilisation de ERLOFRA. Les facteurs de risque peuvent inclure des maladie du foie ou médicaments hépatotoxiques concomitants. Des tests périodiques de la fonction hépatique sont recommandés pendant le traitement par ERLOFRA. La fréquence de surveillance de la fonction hépatique doit être augmentée patients présentant une insuffisance hépatique préexistante ou une obstruction biliaire. Évaluation clinique rapide et la mesure des tests de la fonction hépatique doit être effectuée chez les patients qui signalent des symptômes pouvant indique une lésion hépatique. Le traitement par ERLOFRA doit être interrompu si les modifications de la fonction hépatique sont sévères (voir section.section 4.8). ERLOFRA est pas recommandé Pour utilisation dans patients avec hépatique sévère dysfonctionnement.

Gastro-intestinal performance
Les patients recevant ERLOFRA présentent un risque accru de développer une perforation gastro-intestinale, ce qui a été observés peu fréquemment (y compris certains cas avec une issue fatale). Patients recevant en concomitance agents anti-angiogéniques, corticostéroïdes, AINS et/ou chimiothérapie à base de taxane, ou qui ont les antécédents d'ulcère gastroduodénal ou de maladie diverticulaire présentent un risque accru. ERLOFRA devrait être en permanence cesser imprimer les patients OMS développer une perforation gastro-intestinale (voir section.section 4.8).
Bulleux et exfoliant peau.peau troubles. troubles
Des affections cutanées bulleuses, cloquées et exfoliatives ont été rapportées, y compris des cas très rares. évocateur d'un syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, qui dans certains cas a été fatale (voir rubrique 4.8). Le traitement par ERLOFRA doit être interrompu ou arrêté si le patient développe conditions bulleuses, cloques ou exfoliantes sévères. Patients présentant des troubles cutanés bulleux et exfoliatifs devrait. devrait beige testé. testé pour peau.peau infections et traité selon grand locale directives de gestion.

Oculaire troubles. troubles
Patients présentant des signes et symptômes évocateurs d'une kératite tels qu'aigus ou aggravés : oeil inflammation, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges doivent être référés immédiatement à un spécialiste en ophtalmologie. Si un diagnostic de kératite ulcéreuse est confirmé, le traitement avec ERLOFRA doit être interrompu ou arrêté. Si une kératite est diagnostiquée, les avantages et les risques de la poursuite du traitement doit être soigneusement envisagée. ERLOFRA doit être utilisé avec prudence chez les patients avec des antécédents de kératite, de kératite ulcéreuse ou de sécheresse oculaire sévère. Le port de lentilles de contact est également un facteur de risque pour la kératite et l'ulcération. De

très rares cas de perforation ou d'ulcération cornéenne ont été rapportés pendant utiliser de ERLOFRA (voir section.section 4.8).

Interactions avec autre médicinal. médicinal des produits

Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'efficacité de l'erlotinib, alors que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'efficacité de l'erlotinib.peut entraîner une toxicité accrue. Un traitement concomitant avec ces types d'agents doit être évité (voir paragraphe 4.5).

Autre formes de interactions

L'erlotinib se caractérise par une diminution de la solubilité à un pH supérieur à 5. Médicaments qui modifient la pH du tractus gastro-intestinal supérieur (GI), comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes H2 et les antiacides,peut modifier la solubilité de l'erlotinib et donc sa biodisponibilité. Augmenter la dose de ERLOFRA lorsqueLa co-administration avec de tels agents n'est pas susceptible de compenser la perte d'exposition. Combinaison deL'erlotinib avec des inhibiteurs de la pompe à protons doit être évité. Les effets de l'administration concomitante de erlotinib avec H2 antagonistes et antiacides sont inconnu; inconnu; cependant, réduit.réduit biodisponibilité est probable.probable.

Par conséquent, l'administration concomitante de ces associations doit être évitée (voir rubrique 4.5). Sil'utilisation d'antiacides est jugée nécessaire pendant le traitement par ERLOFRA, ils doivent être pris à au moins 4 heures avant ou 2 heures après le quotidien dose de ERLOFRA.

Excipients avec connu. connu effet

Les comprimés contiennent du lactose. Patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, totallactase carence.carence ou glucose-galactose malabsorption devrait. devrait pas prendre ce médicament

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (moins de 23 mg) par

comprimé, c'est-à-dire que ERLOFRA estde 'sodium -gratuit'.

3.5 Interaction avec autre médicinal. médicinal des produits et autre formes de interaction.interaction

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez des adultes. Erlotinib et d'autres CAP substrats

Erlotinib est un puissant. puissant inhibiteur de CYP1A1, et un modéré.modéré inhibiteur du CYP3A4 et CYP2C8, comme Bien comme une forte inhibiteur de glucuronidation par UGT1A1 *dans vitro* . La pertinence physiologique de la forte inhibition du CYP1A1 est inconnue en raison de l'effet très limitéexpression.expression de CYP1A1 dans tissus humains.

Lorsque l'erlotinib était co-administré avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré du CYP1A2, l'erlotinib L'exposition [ASC] a augmenté de manière significative de 39 %, alors qu'aucun changement significatif de la C_{max} n'a été observé. trouvé. De même, l'exposition au métabolite actif a augmenté d'environ 60 % et 48 % pour l'ASC et Cmax , respectivement. La pertinence clinique de cette augmentation n’a pas été établie. La prudence devrait être exercé lorsque la ciprofloxacine ou de puissants inhibiteurs du CYP1A2 (par exemple, fluvoxamine) sont associés à l'erlotinib. Si défavorable réactions.réactions lié. grand erlotinib sont observé, le dose.dose de l'erlotinib couture beige réduit.

Le prétraitement ou la co-administration de ERLOFRA n'a pas modifié la clairance du prototype CYP3A4. substrats, le midazolam et l'érythromycine, mais semble diminuer la biodisponibilité orale du midazolam jusqu'à 24 %. Dans une autre étude clinique, il a été démontré que l'erlotinib n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique.du paclitaxel, substrat du CYP3A4/2C8, administré de manière concomitante. Des interactions importantes avec le dégagement.

dégagement de autre CYP3A4 les substrats sont donc peu probable.

L'inhibition de la glucuronidation peut provoquer des interactions avec des médicaments qui sont des substratsde l'UGT1A1 et exclusivement éliminés par cette voie. Patients présentant de faibles niveaux d'expression de l'UGT1A1 ou des troubles génétiques de la glucuronidation (par exemple, la maladie de Gilbert) peuvent présenter une augmentation concentré de bilirubine et doit beige traité avec prudence.

L'erlotinib est métabolisé dans le foie par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement le CYP3A4 et par dans une moindre mesure par le CYP1A2. Métabolisme extrahépatique par le CYP3A4 dans l'intestin, le CYP1A1 dans les poumons et Le CYP1B1 dans le tissu tumoral contribue également potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib. Potentiel des interactions peuvent survenir avec des substances actives métabolisées par, ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteursde, ces enzymes.

Les inhibiteurs puissants de l'activité du CYP3A4 diminuent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent le plasma d'erlotinib. concentré. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'erlotinib et de kétoconazole (200 mg par voie orale) deux fois par jour pendant 5 jours), un puissant inhibiteur du CYP3A4, entraîne une augmentation de l'exposition à l'erlotinib (86 % de l'ASC et 69 % de la C_{max}). Par conséquent, il convient d'être prudent lorsque l'erlotinib est associé à un médicament puissant.CYP3A4 inhibiteur par exemple azolé antifongiques (c'est à dire le kétoconazole, l'itraconazole, voriconazole), protéase.protéase inhibiteurs, érythromycine ou clarithromycine. Si nécessaire, la dose d'erlotinib doit être réduite,particulièrement si toxicité. Est observé.

De puissants inducteurs de l'activité du CYP3A4 augmentent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement l'erlotinib. concentrations

plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'erlotinib et de rifampicine (600 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours), un puissant inducteur du CYP3A4, entraîne une diminution de 69 % de la valeur médiane ASC de l'erlotinib. La co-administration de rifampicine avec une dose unique de 450 mg de ERLOFRA entraîne une exposition moyenne à l'erlotinib (ASC) de 57,5 % de celle après une dose unique de 150 mg de ERLOFRA en l'absence de traitement à la rifampicine. La co-administration de ERLOFRA avec des inducteurs du CYP3A4 doit donc être éviter. Pour les patients nécessitant un traitement concomitant par ERLOFRA et un puissant inducteur du CYP3A4 Comme pour la rifampicine, une augmentation de la dose à 300 mg doit être envisagée pendant que leur sécurité (y compris fonctions rénales et hépatiques et électrolytes sériques) est étroitement surveillée et, si elle est bien tolérée pendant plus longtemps. plus de 2 semaines, une augmentation supplémentaire à 450 mg pourrait être envisagée avec une surveillance étroite de la sécurité. Réduit une exposition peut également se produire avec d'autres inducteurs, par exemple la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques ou le St. Jean Millepertuis (*hypericum perforatum*). Des précautions doivent être prises lorsque ces substances actives sont associéesavec l'erlotinib. Des traitements alternatifs dépourvus d'activité inductrice puissante du CYP3A4 doivent être envisagés. quand c'est possible.

<u>Erlotinib et dérivé de la coumarine anticoagulants</u>

Interaction avec les anticoagulants dérivés de la coumarine, notamment la warfarine, entraînant une augmentation desUn rapport normalisé (INR) et des événements hémorragiques, qui dans certains cas ont été mortels, ont été rapportés dans patients recevant ERLOFRA. Les patients prenant des anticoagulants dérivés de la coumarine doivent être surveillés régulièrement pour n'importe quel. n'importe quel changements dans la prothrombine le temps ou INR.

<u>Erlotinib et statines</u>

L'association de ERLOFRA et d'une statine peut augmenter le risque de myopathie induite par les statines,y compris la rhabdomyolyse, qui était rarement observé.

Erlotinib et les fumeurs

Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique indiquent une réduction significative de 2,8, 1,5 et 9 fois. ASC $_{inf}$, C $_{max}$ et concentration plasmatique 24 heures, respectivement, après l'administration de ERLOFRA dans fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Il faut donc encourager les patients qui fument encorearrêter de fumer le plus tôt possible avant le début du traitement par ERLOFRA, comme l'erlotinib plasmatique Dans le cas contraire, les concentrations sont réduites. Sur la base des données de l'étude CURRENTS, aucune preuve n'a étéon constate un quelconque bénéfice d'une dose d'erlotinib plus élevée de 300 mg par rapport à la dose recommandée de 150 mg chez les fumeurs actifs. Les données de sécurité étaient comparables entre les doses de 300 mg et 150 mg ; cependant, il y a eu une augmentation numérique de l'incidence des éruptions cutanées, des maladies pulmonaires interstitielles et diarrhée, imprimer patients recevant le dose plus élevée d'erlotinib (voir sections 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2).

Erlotinib et P-glycoprotéine inhibiteurs.

L'erlotinib est un substrat du transporteur de substance active de la glycoprotéine P. Administration concomitanted'inhibiteurs de la Pgp, par exemple la cyclosporine et le vérapamil, peuvent entraîner une altération de la distribution et/ou une altération élimination de l'erlotinib. Les conséquences de cette interaction, par exemple sur la toxicité pour le SNC, n'ont pas été atteintes. établi. La prudence devrait être exercé dans tel situations.

Erlotinib et médicinal des produits modifier pH

L'erlotinib se caractérise par une diminution de la solubilité à un pH supérieur à 5. Médicaments qui modifient laLe pH du tractus gastro-intestinal

supérieur (GI) peut modifier la solubilité de l'erlotinib et donc son biodisponibilité. Co-administration d'erlotinib avec l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), diminué l'exposition à l'erlotinib [ASC] et la concentration maximale [C_{max}] de 46 % et 61 %, respectivement. Il n'y a eu aucun changement dans le T_{max} ou la demi-vie. Administration concomitante de ERLOFRA avec 300 mg de ranitidine, un antagoniste des récepteurs H2, diminution de l'exposition à l'erlotinib [ASC] et maximum concentré [C_{max}] de 33 % et 54 %, respectivement. Augmenter la dose de ERLOFRA en cas de co- administré avec de tels agents n'est pas susceptible de compenser cette perte d'exposition. Cependant, quand ERLOFRA a été administré de manière échelonnée 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine à raison de 150 mg bid, L'exposition à l'erlotinib [ASC] et la concentration maximale [C_{max}] n'ont diminué que de 15 % et 17 %, respectivement. Le effet de antiacides sur le absorption.absorption de l'erlotinib a pas été évalué mais l'absorption peut être altérée, entraînant une baisse des taux plasmatiques. En résumé, l'association de l'erlotinibavec des inhibiteurs de la pompe à protons doivent être évités. Si l'utilisation d'antiacides est jugée nécessaire pendant traitement par ERLOFRA, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de ERLOFRA. Si l'utilisation de la ranitidine est envisagée, elle doit être utilisée de manière échelonnée ; c'est-à-dire ERLOFRA doit être pris au moins 2 heures avant ou dix heures après ranitidine dosage.

<u>Erlotinib et Gemcitabine</u>
Dans une étude de phase Ib, aucun effet significatif de la gemcitabine n'a été observé sur la pharmacocinétique duerlotinib ni l'étaient là effets significatifs de erlotinib sur le pharmacocinétique de gemcitabine.

<u>Erlotinib et Carboplatine/Paclitaxel</u>
L'erlotinib augmente les concentrations de platine. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'erlotinib avec le carboplatine et le paclitaxel ont

entraîné une augmentation de l'ASC 0-48 du platine total de 10,6 %. Même si peu importesignificative, l'ampleur de cette différence n'est pas considérée comme pertinente. En clinique En pratique, il peut y avoir d'autres cofacteurs conduisant à une exposition accrue au carboplatine, comme les troubles rénaux. déficience. Il n'y a eu aucun effet significatif du carboplatine ou du paclitaxel sur la pharmacocinétique du l'erlotinib.

Erlotinib et Capécitabine

La capécitabine peut augmenter les concentrations d'erlotinib. Lorsque l'erlotinib a été administré en association avec capécitabine, il y a eu une augmentation significative de l'ASC de l'erlotinib et une augmentation limite de l'ASC de l'erlotinib.Cmax _ par rapport aux valeurs observées dans une autre étude dans laquelle l'erlotinib était administré en dose unique agent.agent. Là étaient Non effets significatifs de erlotinib sur la pharmacocinétique de capécitabine.

Erlotinib et protéasome inhibiteurs.

En raison de leur mécanisme d'action, les inhibiteurs du protéasome, notamment le bortézomib, pourraient influencer l'effet des inhibiteurs de l'EGFR, y compris l'erlotinib. Une telle influence est soutenue par desdonnée clinique et préclinique études montrant EGFR dégradation à travers le protéasome.

3.6 La fertilité, grossesse.grossesse et lactation

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates pour l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Des études chez les animaux ont montréaucun signe de tératogénicité ou de parturition anormale. Cependant, un effet néfaste sur la grossesse peut. peut pas être exclu comme rat et lapin.lapin études avoir montré augmenté. augmenté embryon/fœtal létalité (voir section.section 5.3).

Le potentiel risque pour les humains sont inconnus.

Femmes de la procréation potentiel.

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant le traitement par ERLOFRA. Adéquat des méthodes contraceptives doivent être utilisées pendant le traitement et pendant au moins 2 semaines après la fin du traitement. thérapie. Le traitement ne doit être poursuivi chez la femme enceinte que si le bénéfice potentiel pour la mèrel'emporte le risque au fœtus.

Allaitement maternel

On ne sait pas si l'erlotinib est excrété dans le lait maternel. Aucune étude n'a été menée pour évaluerl'impact de ERLOFRA sur la production laitière ou sa présence dans le lait maternel. Comme le potentiel de préjudice pour le nourrisson allaité est inconnu, il faut déconseiller aux mères d'allaiter pendant qu'elles reçoivent ERLOFRA et pour à moins 2 semaines après le finale.finale dose.

La fertilité

Les études chez l'animal n'ont montré aucune preuve d'altération de la fertilité. Cependant, un effet néfaste surla fertilité ne peut être exclue car des études animales ont montré des effets sur les paramètres de reproduction (voir section.section 5.3). Le potentiel risque pour les humains sont inconnus. Effets sur capacité. capacité conduire et utiliser machines. machines

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée ; cependanterlotinib est pas associé à déficience de mental.mental capacité.capacité.

3.7 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil.profil

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

Non petit cellule.cellule poumon cancer.cancer (ERLOFRA administré comme monothérapie)

Première ligne Traitement dePatients avec EGFR Mutations

Dans une étude de phase III ouverte et randomisée, ML20650, menée auprès de 154 patients, l'innocuité de ERLOFRA pour le traitement de première intention des patients atteints de CPNPC présentant des mutations activatrices de l'EGFR a été évalué chez 75 patients.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés chez les patients traités par ERLOFRA dans l'étude ML20650 étaient des éruptions cutanées et des diarrhées, la plupart étaient de grade 1/2 et gérées sans intervention.intervention. Des informations complètes sur le grade et l'incidence des éruptions cutanées et de la diarrhée pour toutes les études cliniques sont disponibles.disponible disponible imprimer le 'Description de inconvénients sélectionnés réactions' section ci-dessous.

Entretien traitement.traitement

Dans deux autres études de phase III, randomisées et contrôlées par placebo, BO18192 (SATURN) et BO25460 (IUNO); ERLOFRA a été administré en entretien après une chimiothérapie de première intention. Ces des études ont

été menées auprès d'un total de 1 532 patients atteints d'un CPNPC avancé, récurrent ou métastatique. suivant chimiothérapie standard de première intention à base de platine.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par ERLOFRA dans les études BO18192 et BO25460 étaientéruption cutanée et la diarrhée.

Deuxième et Plus loin Doubler Traitement

Dans une étude randomisée en double aveugle (BR.21 ; ERLOFRA administré en traitement de deuxième intention), une éruption cutanée et la diarrhée étaient les effets indésirables des médicaments (EI) les plus fréquemment signalés. La plupart étaient en 1/2 annéesérieux et gérable sans intervention. Le délai médian d'apparition des éruptions cutanées était de 8 jours, et le médiane. médiane temps d'apparition de la diarrhée était 12 jours.

Pancréatique cancer.cancer (ERLOFRA administré en même temps avec gemcitabine)

Les effets indésirables les plus fréquents dans l'étude pivot PA.3 chez des patients atteints d'un cancer du pancréas recevant ERLOFRA 100 mg plus gemcitabine ont provoqué de la fatigue, des éruptions cutanées et de la diarrhée. Le délai médian d'apparition d'une éruption cutanéeet la diarrhée durait 10 jours et 15 jours, respectivement.

Tabulé résumé. résumé de défavorable réactions.réactions

L'incidence des effets indésirables issus des essais cliniques et du contexte post-commercialisation rapportés avec ERLOFRA seulou en association avec une chimiothérapie sont résumés dans le tableau 1. Les effets indésirables des médicaments sont répertoriés parClasse de systèmes d'organes MedDRA. La

catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable médicamenteux estsur la base de la convention suivante : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à <1/10), peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimé. estimé depuis les données disponibles).

Dans chacun. chacun fréquence.fréquence regroupement, négatif réactions.réactions sont présenté imprimer commande. commande de décroissant gravité.

Tableau 1 : Résumé des ADR depuis essais cliniques et le post-commercialisation paramètre par fréquence catégorie:

Infections et infestations	
Très commun. commun	infection*
Métabolisme et nutrition.alimentation troubles. troubles	
Très commun. commun	anorexie, poids.poids diminué
Psychiatrique troubles. troubles	
Très commun. commun	dépression. dépression
Nerveux système. système troubles. troubles	
Très commun. commun	neuropathie, mal de tête.
Œil troubles. troubles	
Très commun. commun	kératoconjonctivite sicca
Commun	kératite, conjonctivite
Rare	cils changements*
Très rare	cornéen perforations, cornéen les ulcérations, uvéite
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles. troubles	
Très commun. commun	dyspnée, tousse tousse
Commun	épistaxis
Rare	interstitiel poumon maladie*
Gastro-intestinal troubles. troubles	
Très commun. commun	diarrhée*, nausée vomissement, stomatite, abdominal douleur, dyspepsie, flatulence
Commun	gastro-intestinal saignement*
Rare	gastro-intestinal perforations*
Rare	pneumatose intestinal
Hépatobiliaire troubles. troubles	
Très commun. commun	foie. foie fonction kiểm TRA anomalies*
Rare	hépatique échec*, hépatite

Inconnu (Impossible beige estimé à partir dudisponible disponible données)	aigu hépatite
Peau et sous-cutané tissu. tissu troubles. troubles	
Très commun. commun	éruption cutanée*, prurit
Commun	alopécie, sec. sec peau, paronychie, folliculite, acné/dermatite acnéiforme, peau.peau fissures
Rare	hirsutisme, sourcil. sourcil changements, fragile et lâche. lâche clous, doux. doux peau.peau réactions.réactions tel comme hyperpigmentation
Rare	palmaire plantaire érythrodysesthésie syndrome.syndrome
Très rare	Stevens Johnson syndrome/toxique épidermique nécrolyse*
Rénal et urinaire. urinaire troubles. troubles	
Commun	rénal. rénal insuffisance
Rare	néphrite, protéinurie
Général troubles. troubles et administration site conditions.	
Très commun. commun	fatigue, la fièvre, rigueurs

*Pour supplémentaire. supplémentaire détails voir voir section.section "Description de inconvénients sélectionnés réactions" ci-dessous.

description de sélectionné. négatif réactions.réactions

Éruption cutanée

L'éruption cutanée comprend la dermatite acnéiforme. En général, l'éruption cutanée se manifeste par une réaction érythémateuse légère ou modérée et éruption papulopustuleuse, qui peut survenir ou s'aggraver dans les zones exposées au soleil. Pour les patients exposés à soleil, protecteur. protecteur vêtements, et/ou utilisation de crème solaire (par exemple contenant des minéraux) couture beige informé.

Diarrhée

La diarrhée peut entraîner une déshydratation, une hypokaliémie et une insuffisance rénale. Il inclut les décès (voir la section 4.4).

Tableau 2 A résumé. résumé de la incidence et degré d'éruption cutanée et diarrhée observé. observé imprimer chacun. chacun clinique.clinique étudier.étudier

Étude	Indication	Éruption cutanée (%)					Diarrhée (%)				
		Grade			Action pris		Grade			Action pris	
		N'importe lequel	3	4	Discothèque [1]	Mod [2]	N'importe lequel	3	4	Discothèque [1]	Mod [2]
ML20650	CPNPC	80	9	0	d'abord	11	57	4	0	d'abord	7
BO18192	CPNPC	49.2	6.0	0	d'abord	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		d'abord	6	54	6		d'abord	d'abord
PA.3	Pancréatique cancer.cancer	-	5		d'abord	2	-	5		d'abord	2

1 Arrêt
2 Dose modification.modification

Infection
Ce peut. peut beige sévère.sévère infections.infections avec ou sans neutropénie, y compris pneumonie, état septique, et cellulite.

Cil changements. changements
Changements inclure. inclure incarné les cils, excessif. excessif croissance. et Épaississant de le cils.

Interstitiel poumon maladie (ILD)

L'IPD inclut les décès chez les patients recevant ERLOFRA pour le traitement du CPNPC ou d'autres maladies solides avancées.tumeurs (voir section.section 4.4). UN incidence plus élevée a a été observé. observé imprimer patients. patients imprimer Japon (voir section.section 4.4)

Gastro-intestinal (GI) saignement
Les hémorragies gastro-intestinales incluent les incidents (voir rubrique 4.4). Dans les études cliniques, certains cas ont été associésavec l'administration concomitante de warfarine et certains avec l'administration concomitante d'AINS (voir section.section 4.5). Des perforations gastro-intestinales également inclure. inclure Fatalité (voir section.section 4.4).

Foie fonction anomalies des tests
Les anomalies comprennent une augmentation de l'alanine aminotransférase [ALT] et de l'aspartate aminotransférase [AST]et la bilirubine. Les cas étaient pour la plupart de gravité légère à modérée, de nature transitoire ou associés àmétastases hépatiques.

Hépatique échec
Cela inclut les décès. Les facteurs de risque peuvent inclure une maladie hépatique préexistante ou une hépatotoxicité concomitante.médicaments. médicaments (voir rubrique 4.4).

Stevens Johnson syndrome/toxique épidermique nécrolyse
Ce comprend Fatalité (voir section.section 4.4).

Rapports de soupçonné négatif réactions.réactions
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé Les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. répertorié imprimer annexe V. _

3.8 Surdosage

Symptômes
Doses orales uniques de ERLOFRA jusqu'à 1 000 mg d'erlotinib chez les sujets sains et jusqu'à 1 600 mg en cas de cancerles patients ont été tolérés. Des doses répétées de 200 mg deux fois par jour chez des sujets sains ont été peu

efficaces toléré après seulement quelques jours de traitement. Sur la base des données de ces études, des effets indésirables graves des réactions telles que diarrhée, éruption cutanée et éventuellement augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques peuvent survenirau-dessus de le dose recommandée.

Gestion
Imprimer cas. cas de soupçonné surdose ERLOFRA devrait. devrait beige retenu et symptôme. symptôme traitement.traitement initié.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés. propriétés

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase, code ATC : L01EB02 Mécanisme de action.action
Erlotinib est un épidermique croissance. facteur. facteur récepteur/humain épidermique croissance. facteur. facteur récepteur taper d'abord (EGFR également connu sous le nom de HER1) inhibiteur de la tyrosine kinase. L'erlotinib inhibe puissamment le système intracellulaire phosphorylation de l'EGFR. L'EGFR est exprimé à la surface des cellules normales et des cellules cancéreuses. Imprimermodèles non cliniques, inhibition de l'EGFR résultats de phosphotyrosine en stase cellulaire et/ou la mort. la mort.

Les mutations de l'EGFR peuvent conduire à une activation constitutive de la signalisation anti-apoptotique et de prolifération voies. La puissante efficacité de l'erlotinib pour bloquer la signalisation médiée par l'EGFR dans ces EGFR Les tumeurs à mutation positive sont attribuées à la liaison étroite de l'erlotinib au site de liaison de l'ATP dans le domaine kinase muté de l'EGFR. En raison du blocage de la signalisation en aval, la prolifération des cellules est arrêtée et la mort cellulaire est induite par la voie apoptotique intrinsèque. Tumeur régression est observé. observé imprimer souris des modèles

d'exécution expression.expression de ces EGFR activer. activer mutations.

Clinique efficacité

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

L'efficacité de ERLOFRA dans le traitement de première intention des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR dans le CPNPC a été démontré dans un essai de phase III, randomisé et ouvert (ML20650, EURTAC). Cette étude a été menée chez des patients de race blanche présentant des métastases ou un CPNPC localement avancé (stade IIIB et IV) quin'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure ni de traitement antitumoral systémique pour leur état avancé maladie et qui présentent des mutations dans le domaine tyrosine kinase de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutations de l'exon 21). Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir ERLOFRA 150 mg par jour ou jusqu'à 4 cycles deplatine basé.basé pourpoint chimiothérapie.
Le critère d'évaluation principal était la SSP évaluée par l'investigateur. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 3. Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier pour la SSP évaluée par l'investigateur dans l'essai ML20650 (EURTAC) (avril 2012).couper)

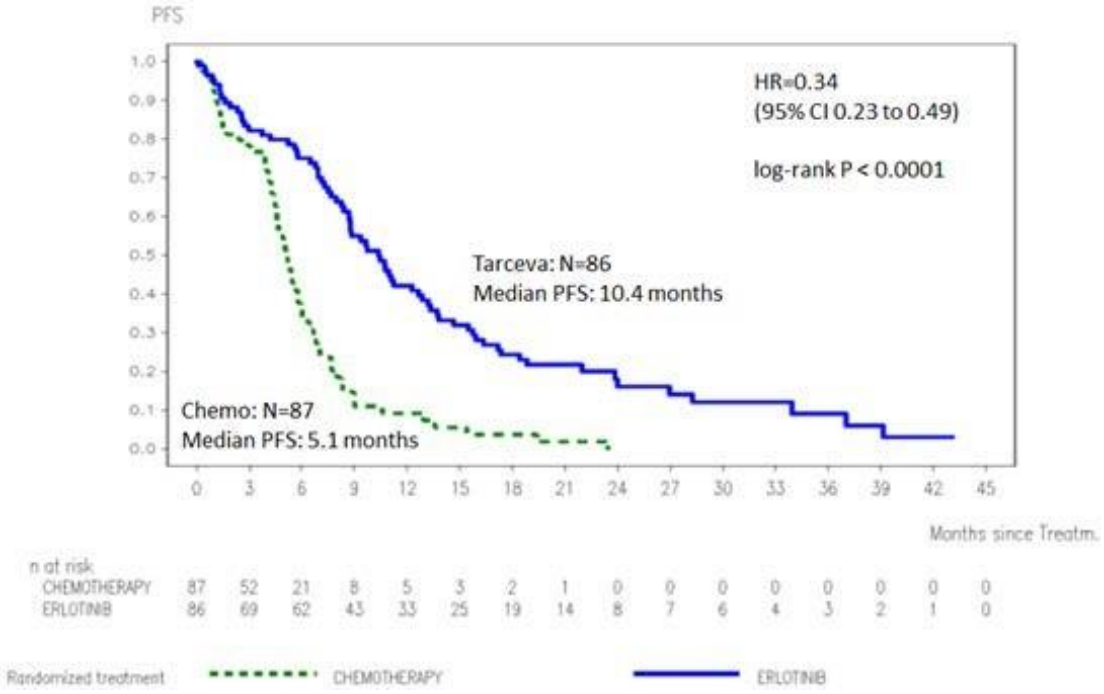


Tableau 3 : Efficacité résultats. de ERLOFRA contre contre chimiothérapie imprimer essai ML20650 (EURTAC)

		ERLOFRA	**Chimio-thérapie**	**Taux de dangerosité(95 % CI)**	**valeur p**
Pré-planifié Intérimaire Analyse (35% Système d'exploitation maturité) (n=153) Couper date: Août 2010		n = 77	n = 76		
	Critère principal : Survie sans progression(SSP, médiane en mois)*	9.4	5.2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Enquêteur Évalué **	10.4	5.4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Indépendant Revoir **				
	Meilleur Dans l'ensemble Réponse Taux (CR/PR)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Dans l'ensemble Survie (OS) (mois)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170

Exploratoire Analyse (40% Système d'exploitation maturité) (n=173) Couper date: Jan 2011		n = 86	n = 87		
	SSP (médiane en mois),Enquêteur évalué	9.7	5.2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Meilleur Dans l'ensemble Réponse Taux (CR/PR)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	Système d'exploitation (mois)	19.3	19,5	1.04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Mis à jour Analyse (62% Système d'exploitation maturité) (n=173) Couper date: Avril 2012		n = 86	n = 87		
	PSF (médian imprimer mois)	10.4	5.1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	Système d'exploitation*** (mois)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

CR = terminé réponse, réponse; PR=partiel réponse.réponse
* UN 58% réduction.réduction imprimer le risque de maladie progression ou la mort était observé. observé
** Dans l'ensemble concordance taux. taux entre.entre enquêteur et IRC évaluation.évaluation était 70%
*** Un crossover élevé a été observé, 82 % des patients du bras chimiothérapie recevant un traitement ultérieur avec unEGFR tyrosine kinase inhibiteur et tout mais 2 de ceux patients. patients avait ERLOFRA ultérieur.

Entretien CPNPC thérapie après Première ligne chimiothérapie (ERLOFRA administré comme monothérapie)

L'efficacité et la sécurité de ERLOFRA en traitement d'entretien après une

chimiothérapie de première intention pour le CPNPC ont été étudié dans un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo (BO18192, SATURN). Cette étudea été menée auprès de 889 patients atteints d'un CPNPC localement avancé ou métastatique qui n'ont pas progressé après 4 cycles de chimiothérapie double à base de platine. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir ERLOFRA 150 mg ou placebo par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie. Le critère d'évaluation principal de l'étude incluaient la survie libre progressive (SSP) chez tous les patients. Données démographiques et maladies de base les caractéristiques étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. Patients avec ECOG PS>1, hépatique importante ou rénal. rénal les comorbidités étaient pas inclus imprimer le étudier.étudier.

Imprimer ce étude, le dans l'ensemble. dans l'ensemble population.population montré un bénéfice. bénéfice pour le primaire.primaire PSF point final (HR= 0,71 p < 0,0001) et le critère d'évaluation secondaire de la SG (HR = 0,81 p = 0,0088). Cependant, le bénéfice le plus important a étéobservé dans une analyse exploratoire prédéfinie chez des patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR (n = 49) démontrer un bénéfice substantiel en matière de SSP (HR=0,10, IC à 95 %, 0,04 à 0,25 ; p<0,0001) et un bénéfice global HR de survie de 0,83 (IC à 95 %, 0,34 à 2,02). 67% des patients placebo dans la mutation EGFR positifsgroupe. groupe reçu deuxième ou plus loin. plus loin doubler traitement.traitement avec EGFR-ITK.

L'étude BO25460 (IUNO) a été menée auprès de 643 patients atteints d'un CPNPC avancé dont les tumeurs ne pas héberger de mutation activatrice de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de l'exon 21 L858R) et qui avait pas expérimenté maladie progression après quatre cycles de chimiothérapie à base de platine.

L'objectif de l'étude était de comparer la survie globale du traitement

d'entretien de première intention avecerlotinib versus erlotinib administré au moment de la progression de la maladie. L'étude n'a pas atteint ses objectifs critère d'évaluation principal. L'OS de ERLOFRA en maintenance de première ligne n'était pas supérieur à ERLOFRA en deuxième ligne traitement.traitement imprimer patients. patients dont tumeur. tumeur a fait pas sécurité du port Activation de l'EGFR mutation.mutation (HR= 1.02, IC à 95 %,
0,85 à 1,22, p=0,82). Le critère secondaire de SSP n'a montré aucune différence entre ERLOFRA etplacebo en traitement d'entretien (HR=0,94, 95 % CI, 0,80 grand 1.11 ; p=0,48).

Sur la base des données de l'étude BO25460 (IUNO), l'utilisation de ERLOFRA n'est pas recommandée en première intention.entretien traitement.traitement imprimer des patients sans un EGFR activer. activer mutation.

Traitement du CPNPC après échec d'au moins un schéma de chimiothérapie antérieur (ERLOFRA administré commemonothérapie)

L'efficacité et l'innocuité de ERLOFRA en tant que traitement de deuxième/troisième intention ont été démontrées dans une étude randomisée, essai en double aveugle contrôlé par placebo (BR.21), chez 731 patients atteints de cancer localement avancé ou métastatique. CPNPC après échec d'au moins un schéma de chimiothérapie. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir ERLOFRA 150 mg ou placebo par voie orale une fois par jour. Les critères d'évaluation de l'étude comprenaient la survie globale, sans progression survie.survie (PFS), réponse.réponse taux, durée.durée de réponse, temps temps grand mauvais pour la santé du poumon
lié au cancer symptômes symptômes (toux, dyspnée et douleur), et sécurité. Le primaire.primaire le point final était survie.

Les caractéristiques démographiques étaient bien équilibrées entre les deux groupes de traitement. Environ les deux tiersdes patients étaient des hommes et environ un tiers avaient un indice de performance ECOG (PS) de base de 2, et 9 % avaient un ECOG PS de base de 3. Quatre-vingt-treize pour cent et 92 % de tous les patients du groupe Les groupes ERLOFRA et placebo, respectivement, avaient déjà reçu un régime à base de platine et 36 %et 37% de tous les patients, respectivement, avaient reçu a priori taxane thérapie.

Le risque relatif (HR) ajusté de décès dans le groupe ERLOFRA par rapport au groupe placebo était de 0,73. (IC à 95 %, 0,60 à 0,87) (p = 0,001). Le pourcentage de patients vivants à 12 mois était de 31,2 % et 21,5 %,pour les groupes ERLOFRA et placebo, respectivement. La survie globale médiane était de 6,7 mois dans le ERLOFRA groupe. groupe (IC à 95 %, 5,5 grand 7.8 mois) par rapport avec 4.7 mois dans le placebo groupe (IC à 95 %, 4,1 à 6,3 mois).

L'effet sur la survie globale a été étudié dans différents sous-groupes de patients. L'effet de ERLOFRA sur la survie globale était similaire chez les patients avec un indice de performance de base (ECOG) de 2 à 3 (HR = 0,77,IC à 95 % 0,6-1,0) ou 0-1 (HR = 0,73, 95% CI 0,6-0,9), mâle (HEURE = 0,76, 95% CI 0,6-0,9) ou femme patients. patients (HEURE = 0,80, 95% CI 0,6-1,1), patients < 65 ans de âge.âge (HEURE = 0,75, 95% CI 0,6-0,9) ou plus vieux patients. patients (HEURE = 0,79, 95% CI 0,6-1,0), les patients avec un avant régime (HR = 0,76, 95% CI 0,6-1,0) ou plus d'un avant régime (HR = 0,75, IC à 95 % 0,6-1,0), caucasien (HEURE = 0,79, 95% CI 0,6-1,0) ou asiatique patients. patients (HEURE = 0,61, 95% CI 0,4-1,0), patients avec adénocarcinome (HEURE = 0,71, 95% IC 0,6-0,9) ou un carcinome épidermoïde (HR = 0,67, IC à 95 % 0,5-0,9), mais pas chez les patients présentant d'autres histologies (HR 1,04, IC à 95 % 0,7-1,5), patients atteints d'une maladie de stade IV au moment du diagnostic (HR = 0,92, 95 % IC 0,7-1,2) ou < stade IV de la maladie au moment du diagnostic (HR = 0,65, IC à 95 % 0,5-0,8). Des patients qui n'ont jamais

fumés ont bénéficié d'un bien plus grand bénéfice de l'erlotinib (HR de survie = 0,42, IC à 95 % 0,28-0,64) par rapport auxavec courant.courant ou ex-fumeurs (HR = 0,87, 95% CI 0,71-1,05).
Imprimer le 45% de patients. patients avec expression EGFR connue statut, le danger le rapport était 0,68 (95 %
IC 0,49-0,94) pour les patients atteints de tumeurs EGFR-positives et 0,93 (IC à 95 % 0,63-1,36) pour les patients atteints de tumeurs EGFR-positives Tumeurs EGFR négatives (définies par l'IHC à l'aide du kit EGFR pharmDx et définissant EGFR négatives comme moins.moins charbon 10% tumeur cellules coloration). Imprimer le reste 55% de patients. patients avec inconnu Expression EGFR statut, le danger rapport. rapport était de 0,77 (95 % CI 0,61-0,98).

Le médiane. médiane PSF était 9,7 semaines imprimer le ERLOFRA groupe. groupe (IC à 95 %, 8.4 grand 12,4 semaines) par rapport avec
8.0 semaines semaines imprimer le placebo groupe. groupe (IC à 95 %, 7.9 grand 8.1 semaines).

Le objectif.objectif réponse.réponse taux. taux par RECISTER imprimer le ERLOFRA groupe. groupe était 8,9 % (IC à 95 %, 6.4 grand 12.0).
Les 330 premiers patients ont été évalués de manière centralisée (taux de réponse 6,2 %) ; 401 patients étaient des enquêteurs.évalué (réponse taux 11,2 %).
La durée médiane de réponse était de 34,3 semaines, allant de 9,7 à 57,6+ semaines. La proportion delles patients ayant présenté une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable étaient de 44,0 % et 27,5 %, respectivement, pour le Groupes ERLOFRA et placebo (p = 0,004).

Un bénéfice de ERLOFRA en termes de survie a également été observé chez les patients n'ayant pas atteint une tumeur objective. réponse (par RECIST). Cela a été mis en évidence par un rapport de risque de décès de 0,82 (IC à 95 %, 0,68 à 0,99).parmi patients. patients dont meilleur réponse.réponse la maladie était stable ou une maladie évolutive.

ERLOFRA entraîne des bénéfices symptomatiques en prolongeant

considérablement le temps d'aggravation de la toux, de la toux dyspnée et la douleur, par rapport placebo.

Dans une étude de phase III randomisée en double aveugle (MO22162, CURRENTS) comparant deux doses de ERLOFRA (300 mg versus 150 mg) chez les fumeurs actuels (moyenne de 38 paquets-années) présentant une pathologie localement avancée ou CPNPC métastatique en deuxième intention après échec de la chimiothérapie, la dose de 300 mg de ERLOFRA manifestation Non PSF avantage sur le recommandé dose.dose (7h00 avec 6,86 semaines, respectivement).

Les critères secondaires d'efficacité étaient tous cohérents avec le critère principal et aucune différence n'a été constatée. détecté. détecté pour Système d'exploitation entre.entre patients. patients traité avec erlotinib 300 mg et 150 mg quotidiennement. quotidiennement (HEURE 1,03, 95% CI 0,80 grand 1.32). Sécurité données. données étaient comparable entre.entre le 300 mg et 150 mg doses ; doses ; cependant, là il y avait une augmentation numérique de l'incidence des éruptions cutanées, des maladies pulmonaires interstitielles et de la diarrhée chez les patients recevant la dose la plus élevée d'erlotinib. Sur la base des données de l'étude CURRENTS, aucune preuve n'a été on constate un quelconque bénéfice d'une dose d'erlotinib plus élevée de 300 mg par rapport à la dose recommandée de 150mg chez les fumeurs actifs.

Les patients de cette étude n'ont pas été sélectionnés en fonction du statut de mutation de l'EGFR. Voir les sections 4.2, 4.4, 4.5 et 5.2.

Pancréatique cancer.cancer (ERLOFRA administré en même temps avec gemcitabine imprimer étudier.étudier PA.3)

L'efficacité et la sécurité de ERLOFRA en association avec la gemcitabine en première intention ont été évalué dans un essai randomisé, en double aveugle

et contrôlé par placebo chez des patients atteints de cancer du pancréas non résécable ou métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir ERLOFRA ou un placeboune fois. une fois quotidiennement. quotidiennement sur un continu calendrier de calendrier plus gemcitabine IV (1000 mg/m ^{2}, Cycle d'abord - Jours 1, 8, 15, 22,

29, 36 et 43 d'un cycle de 8 semaines ; Cycle 2 et cycles suivants - Jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 4 semaines[dose et calendrier approuvés pour le cancer du pancréas, voir le RCP de la gemcitabine]). ERLOFRA ou placebo a été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.

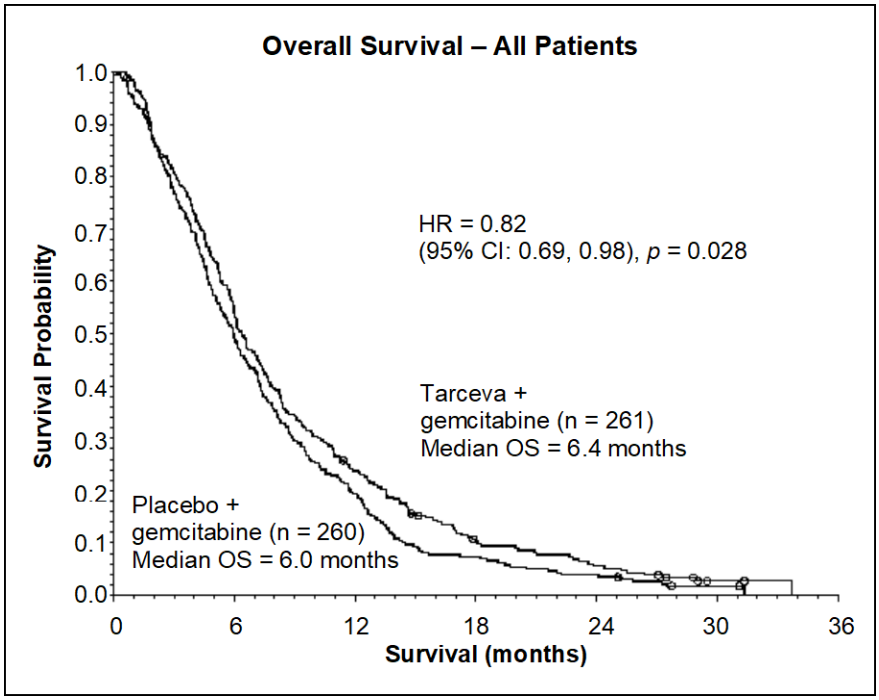
Les caractéristiques démographiques et pathologiques de base des patients étaient similaires entre les 2 traitements.groupes, 100 mg de ERLOFRA plus gemcitabine ou placebo plus gemcitabine, à l'exception d'un traitement légèrement plus important. proportion. proportion de les femelles imprimer le erlotinib/gemcitabine bras.bras par rapport avec le placebo/gemcitabine bras:

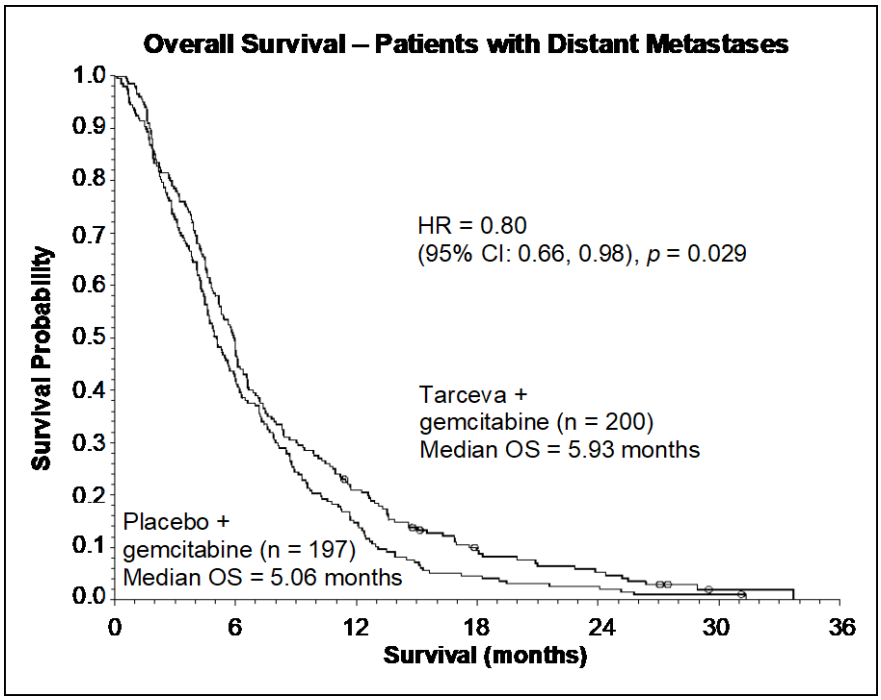
Référence	**ERLOFRA**	**Placebo**
Femelles	51%	44%
Référence ECOG performance. statut.statut (PS) = 0	trente et un%	32%
Référence ECOG performance. statut.statut (PS) = d'abord	51%	51%
Référence ECOG performance. statut.statut (PS) = 2	17%	17%
Métastatique maladie à ligne de base.	77%	76%

La survie a été évaluée dans la population en intention de traiter sur la base des données de suivi de survie. Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-dessous (les résultats pour le groupe de métastases et les patients localement avancés sont dérivésdepuis exploratoire groupe. groupe analyse).

Résultat	**ERLOFRA (mois)**	**Placebo (mois)**	**□ (mois)**	**CI de □**	**HEURE**	**IC de HE**	***P*-valeur.v**

						UR E	aleu r
Dans l'ensemble Population							
Médian dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie	6.4	6.0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Signifier dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie	8.8	7.6	1.16	-0,05-2,34			
Métastatique Population							
Médian dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie	5.9	5.1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Signifier dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie	8.1	6.7	1,43	0,17-2,66			
Localement Avancé Population							
Médian dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie	8.5	8.2	0,36	-2.43-2.96	0,93	0,65-1,35	0,713
Signifier dans l'ensemble. dans l'ensemble survie.survie	10.7	10.5	0,19	-2.43-2.69			





Dans une analyse post-hoc, les patients présentant un état clinique favorable au départ (faible intensité de la douleur, bonneQdV et bon PS) pourraient tirer davantage profit de ERLOFRA. L'avantage est principalement dû au présence.présence de un faible douleur. douleur intensité.intensité score.

Dans une analyse post-hoc, les patients sous ERLOFRA qui ont développé une éruption cutanée ont eu une survie globale plus longue. par rapport grand patients. patients OMS a fait ne pas développer éruption cutanée (médian Système d'exploitation 7.2 mois mois avec 5 mois, HR:0,61).
90 % des patients sous ERLOFRA ont développé une éruption cutanée au cours des 44 premiers jours. Le délai médian d'apparition d'une éruption cutanéeil avait 10 ans jours. jours.

<u>Pédiatrique population.population</u>
L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec ERLOFRA dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le cancer du poumon non à

petites cellules et du pancréasindications de cancer (voir section.section 4.2 pour des informations sur usage pédiatrique).

5.2 Pharmacocinétique propriétés. propriétés

Absorption

Après administration orale, les taux plasmatiques maximaux d'erlotinib sont obtenus environ 4 heures après l'administration orale.dosage. Une étude menée auprès de volontaires sains et normaux a fourni une estimation de la biodisponibilité absolue de 59%. L'exposition après un oral la dose peut être augmenté par nourriture.

Distribution

L'erlotinib a un volume de distribution moyen apparent de 232 l et se distribue dans le tissu tumoral de les humains. Dans une étude portant sur 4 patients (3 atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules [CPNPC] et 1 atteint d'un cancer du poumoncancer) recevoir 150 mg quotidiennement. quotidiennement doses orales de ERLOFRA, échantillons de tumeurs depuis excisions chirurgicales
le jour 9 du traitement a révélé des concentrations tumorales d'erlotinib qui atteignaient lourdement 1 185 ng/g de tissu. Cela correspond à une moyenne globale de 63 % (plage de 5 à 161 %) du pic observé à l'état d'équilibre. concentrations plasmatiques. Les principaux métabolites actifs étaient présents dans la tumeur à des concentrations en moyenne 160 ng/g de tissu, ce qui correspond à une moyenne globale de 113 % (plage de 88 à 130 %) de laobservé. observé stable. stable état. état pic.pic concentrations plasmatiques.
Protéines plasmatiques reliure. reliure est environ 95%.
Erlotinib lie grand sérum albumine et alpha-1 acide glycoprotéines (AAG).

Biotransformation

L'erlotinib est métabolisé dans le foie par les cytochromes hépatiques chez l'homme, principalement le CYP3A4 et par dans une moindre mesure par le

CYP1A2. Métabolisme extrahépatique par le CYP3A4 dans l'intestin, le CYP1A1 dans les poumons et 1B1 imprimer tumeur tissu. tissu possible contribuer grand la clairance métabolique de l'erlotinib.

Il existe trois voies métaboliques principales identifiées : 1) O-déméthylation de l'une ou l'autre chaîne latérale ou des deux,suivi d'une oxydation en acides carboxyliques ; 2) oxydation du fragment acétylène suivie de hydrolyse en acide arylcarboxylique ; et 3) hydroxylation aromatique du fragment phényl-acétylène.Les principaux métabolites OSI-420 et OSI-413 de l'erlotinib produits par O-déméthylation de l'un ou l'autre la chaîne latérale a une puissance comparable à celle de l'erlotinib dans les tests non cliniques *in vitro* et dans les tumeurs *in vivo* des modèles. Ils sont présents dans le plasma à des taux inférieurs à 10 % de ceux de l'erlotinib et présentent des valeurs similaires. pharmacocinétique comme l'erlotinib.

Élimination

L'erlotinib est excrété principalement sous forme de métabolites via les selles (> 90 %) avec élimination rénale. ne représentant qu'une petite quantité (environ 9 %) d'une dose orale. Moins de 2 % des interventions oralesadministré dose.dose est excrété comme parent.parent substance. UN population.population pharmacocinétique analyser dans
591 patients recevant ERLOFRA en monothérapie ont montré une clairance apparente moyenne de 4,47 l/heure avec une demi-vie médiane de 36,2 heures. Par conséquent, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique à l'état d'équilibre seraitattendu.attendu arriver imprimer environ 7-8 jours.

Pharmacocinétique imprimer spécial populations

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, aucune relation significative entrela clairance apparente et l'âge du patient, son poids corporel,

son sexe et son origine ethnique ont été observés. Facteurs patients, qui étaient en corrélation avec la pharmacocinétique de l'erlotinib, étaient la bilirubine totale sérique, l'AAG et l'intensité actuelle. fumeur. Une augmentation des concentrations sériques de bilirubine totale et des concentrations d'AAG a été associée avec une clairance réduite de l'erlotinib. La pertinence clinique de ces différences n'est pas claire. Cependant, les fumeurs avait un augmenté. augmenté taux. taux de erlotinib autorisation. Ce était confirmé imprimer un pharmacocinétique étudier.étudier imprimer non-fumeur et actuellement cigarette fumeur en bonne santé sujets sujets recevoir un célibataire oral dose.dose de
150 mg d'erlotinib. La moyenne géométrique de la C_{max} était de 1056 ng/mL chez les non-fumeurs et de 689 ng/mLimprimer les fumeurs avec un moyen pour rapport. rapport pour les fumeurs aux non-fumeurs de 65,2% (IC à 95 % : 44,3 gros 95.9,
p = 0,031). La moyenne géométrique de l'AUC_{0-inf} était de 18 726 ng•h/mL chez les non-fumeurs et de 6 718 ng•h/mL chez les fumeurs avec un ratio moyen de 35,9 % (IC 95 % : 23,7 à 54,3, p < 0,0001). La géométrie moyenne du C_{24h} était de 288 ng/mL chez les non-fumeurs et de 34,8 ng/mL chez les fumeurs avec un ratio moyen de 12,1 % (IC à 95 % : 4,82 à 30,2, p = 0,0001). Dans l'essai pivot de phase III sur le CPNPC, les fumeurs actuels atteint l'état d'équilibre de la concentration plasmatique minimale d'erlotinib de 0,65 µg/mL (n = 16), ce qui était environ 2 fois moins que les anciens fumeurs ou les patients n'ayant jamais fumé (1,28 µg/mL, n = 108). Cet effet s'est accompagné d'une augmentation de 24 % de la clairance plasmatique apparente de l'erlotinib. Imprimer un étude de phase I avec augmentation de dose chez des patients atteints de CPNPC qui étaient actuellement fumeurs, analyses pharmacocinétiques à l'état d'équilibre, a indiqué une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition à l'erlotinib lorsque la dose de ERLOFRA était augmentée de 150 mg à la dose maximale tolérée de 300 mg. Plasma creux à l'état d'équilibre concentré à un 300 dose en mg en courant les

fumeurs dans ce étudier.étudier était de 1,22 µg/mL (n = 17). Voir sections 4.2, 4.4, 4.5 et 5.1.

Sur la base des résultats des études pharmacocinétiques, il convient de conseiller aux fumeurs actuels d'arrêter de fumer.alors que prise ERLOFRA, sous forme de plasma concentré pourrait. pourrait reduire sinon.

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la présence d'un opioïde semble augmenterexposition.exposition par à propos 11%.

Une deuxième analyse pharmacocinétique de population a été réalisée, intégrant les données sur l'erlotinib provenant de 204 patients atteints d'un cancer du pancréas ayant reçu de l'erlotinib plus de la gemcitabine. Cette analyse démontre que les covariants affectant la clairance de l'erlotinib chez les patients de l'étude pancréatique étaient très similaires àceux observés lors de l'analyse pharmacocinétique précédente en monothérapie. Aucun nouvel effet covariable n'a été identifié. Co-administration de gemcitabine avait Non effectuer sur erlotinib plasma. autorisation.

Pédiatrique population.population

Là avoir a été Non spécifique. spécifique études imprimer pédiatrique patients.

Âgé population.population

Là avoir a été Non spécifique. spécifique études imprimer âgé patients.

Hépatique déficience

L'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Chez les patients atteints de tumeurs solides et modérément altérés fonction hépatique (score de Child-Pugh 7-9), moyenne géométrique de l'erlotinib ASC $_{0-t}$ et C $_{max}$ était de 27 000 ng • h/mL et 805 ng/mL, respectivement, contre 29 300 ng • h/mL et 1 090 ng/mL chez les patients avec adéquat hépatique fonction y compris patients. patients avec primaire.primaire cancer du foie ou hépatique métastases.

Même si la C $_{max}$ était significativement inférieure chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, cette la différence n'est pas considérée comme sérieusement pertinente. Aucune donnée n'est disponible concernant l'influence de gravesdysfonctionnement hépatique sur la pharmacocinétique de l'erlotinib. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, une augmentation des concentrations sériques de bilirubine totale était associée à un taux plus lent d'erlotinib autorisation.

Rénal déficience

L'erlotinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de manière significative par les reins, puisque moins de 9 % d'un seul la dose est excrétée dans l'urine. Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucun une relation a été observée entre la clairance de l'erlotinib et la clairance de la créatinine, mais il n'existe aucune donnéedisponible disponible pour patients avec créatinine dégagement. dégagement <15 ml/min.

5.3 Préclinique sécurité données. données

Les effets chroniques du dosage observés chez au moins une espèce animale ou une étude comprenaient des effets sur la cornée. (atrophie, ulcération), peau (dégénérescence et inflammation folliculaires, rougeur et alopécie), ovaire (atrophie), foie (nécrose hépatique), rein (nécrose papillaire rénale et dilatation tubulaire) et tractus gastro-intestinal (retard de la vidange gastrique et diarrhée). Les paramètres des globules rouges étaient diminué et les globules blancs, principalement les neutrophiles, ont augmenté. Il y a eu des problèmes liés au traitement augmentation des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine. Ces résultats ont été observés à des expositions bien inférieures expositions pertinentes.

Compte tenu de son mode d'action, l'erlotinib a le potentiel d'être tératogène. Données de reproduction tests toxicologiques chez le rat et le lapin à des doses proches de la dose maximale tolérée et/ou toxiques pour la mère doses démontrées sur la reproduction (embryotoxicité chez le rat, résorption embryonnaire et fœtotoxicité chez le lapin) et toxicité sur le développement (diminution de la croissance des petits et de la survie chez les rats), mais n'était pas tératogène et a eu un effet pas altéré la fertilité. Ces résultats étaient observé à l'enregistrement pertinent expositions.

L'erlotinib s'est révélé négatif dans les études de génotoxicité conventionnelles. Des études de cancérogénicité de deux ans avec L'erlotinib mené chez le rat et la souris s'est révélé négatif jusqu'à des expositions dépassant les valeurs thérapeutiques humaines. exposition.exposition (en haut à 2 fois et 10 fois plus élevé, en conséquence, sur la base sur $_{Cmax}$ et/ou ASC).

UN doux. doux phototoxique peau.peau réaction.réaction était observé. observé imprimer les rats après UV irradiation.

5. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

5.1 Liste d'excipients

Comprimés noyau.noyau
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
(E460) Glycolate d'amidon sodique de type A Sodium laurylsulfate
Magnésium stéarate (E470 b)
Comprimés manteau. manteau
Hydroxypropylcellulose
(E463) Dioxyde de titane
(E171) Macrogol
Hypromellose (E464)

5.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

5.3 Durée de conservation

4 années. années.

5.4 Spécial précautions pour stockage

Ce médicaments fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel stockage spécial conditions.

5.5 Nature et contenu. contenu de récipient

PVC blister scellé avec aluminium feuille contenant 30 comprimés.

5.6 Spécial précautions pour élimination

Non spécial exigences.exigences pour élimination.
Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

ANNEXE II

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DU COMMERCIALISATION AUTORISATION

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENTPRODUIT

A. CONDITIONS OU RESTRICTIONS CONCERNANT FOURNIR ET UTILISER

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

B. AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES DE COMMERCIALISATIONAUTORISATION

- **Périodique sécurité mettre à jour. mettre à jour rapports. rapports (PSUR)**

Les conditions de soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste desdates de référence (liste EURD) prévues à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et tout mises à jour ultérieures publiées sur les médicaments européens portail Web.

C. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ ETEFFICACE UTILISER DE LE MÉDICINAL PRODUIT

- **Risque gestion plan. plan (PMR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) doit effectuer les activités de pharmacovigilance requiseset les interventions détaillées dans le PGR convenu présenté dans le module 1.8.2. de commercialisation autorisation et n'importe quel convenu par la suite mises à jour du RMP.

Un RMP actualisé devrait être soumis :

- À le demande.demande de le européen Médicaments Agence
- Chaque fois que le système de gestion des risques est modifié,

notamment à la suite de nouveaux informations reçues pouvant conduire à un changement significatif du profil bénéfice/risque ou à la suite d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) atteint.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET EMBALLER

BROCHURE

A. ÉTIQUETAGE

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ERLOFRA 25 mg,

comprimés pelliculés

erlotinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque pelliculé tablette contient. contient 25 mg de l'erlotinib (comme erlotinib chlorhydrate).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Conteneurs lactose monohydraté. Voir brochure pour informations complémentaires.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

30 pelliculé comprimés

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Pour usage oral

Lire le paquet. paquet dépliants avant utiliser

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Garder hors de le vue. vue et atteindre de les enfants.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

B. EMBALLER BROCHURE

Emballer dépliants : Information pour l'utilisateur

ERLOFRA 25 mg,

comprimés pelliculés

ERLOFRA 100 mg

comprimés pelliculés

ERLOFRA 150 mg

comprimés pelliculés

erlotinib

Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant de commencer à prendre ce médicament car il contientune information important pour toi.

- Garder ce brochure. Toi peut avoir besoin grand lire il encore.
- Si Toi avoir plus loin. plus loin des questions, des questions demander. demander ton médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit uniquement. Ne pas le transmettre à d'autres. Cela pourrait leur nuire,même si leur signes de maladie. sont le pareil que le vôtre.
- Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les côtés possibleseffets pas répertorié imprimer ce dépliant. Voir Section 4.

Quoi est imprimer ce brochure

1. Quoi ERLOFRA est et quoi il est utilisé pour
2. Quoi vous avez besoin grand savoir Avant toi prendre ERLOFRA
3. Comment prendre ERLOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment grand magasin. magasin ERLOFRA
6. Contenu de le pack. pack et autre informations.informations

1. Quoi ERLOFRA est et quoi il est utilisé.utilisé pour

ERLOFRA contient le principe actif erlotinib. ERLOFRA est un médicament utilisé pour traiter le cancer par empêchant l'activité d'une protéine appelée récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Cette protéine est connu. connu être impliqué dans la croissance et se propager. de cancer.cancer cellules.

ERLOFRA est indiqué chez l'adulte. Ce médicament peut vous être prescrit si vous avez un poumon non à petites cellules.cancer.cancer à un avancé.avancé scène. Il peut. peut beige prescrit comme initial thérapie ou comme thérapie si ton maladie reste inchangé après la chimiothérapie initiale, à condition que vos cellules cancéreuses aient un EGFR spécifique mutations. Il peut. peut être aussi prescrit si chimiothérapie antérieure a pas aidé pour arrêter votre maladie.

Ce médicament peut également vous être prescrit en association avec un autre traitement appelé gemcitabine.si tu as un cancer de le pancréas à une étape métabolique.

2. Ce que vous devez savoir avant de prendre ERLOFRAExigible pas prends ERLOFRA

- si tu sont allégorie grand erlotinib ou n'importe quel. n'importe quel de le ingrédients ingrédients de ce médecine.médecine (répertorié imprimer section.section 6).

Avertissements et précautions:

- si vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'augmenter ou de diminuer la quantité d'erlotinib dans votresang ou influencer son effet

(par exemple antifongiques comme le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, phénytoïne, carbamazépine, barbituriques, rifampicine, ciprofloxacine, oméprazole, ranitidine, St. millepertuis ou inhibiteurs du protéasome), parlez-en à votre médecin. Dans certains cas, ces médicaments peuvent réduire l'efficacité ou augmenter les effets secondaires de ERLOFRA et votre médecin devront peut-être ajuster votre traitement. Votre médecin pourrait éviter de traiter Toi avec ces médicaments pendant tu es recevoir ERLOFRA.

- si vous êtes prise anticoagulants (un médicament lequel aide grand prévenir. prévenir thrombose ou du sang. du sang coagulation par exemple warfarine), ERLOFRA peut augmenter votre tendance aux saignements. Parlez-en à votre médecin, il aura besoingrand régulièrement moniteur vous avec des analyses de sang.
- si vous prenez des statines (médicaments pour abaisser votre taux de cholestérol sanguin), ERLOFRA peut augmenter lerisque de problèmes musculaires liés aux statines, qui peuvent, en de rares occasions, entraîner de graves problèmes musculaires panne (rhabdomyolyse) résultant imprimer rein dégâts, parler à ton médecin.
- si vous utilisez des lentilles de contact et/ou avez des antécédents de problèmes oculaires tels qu'une sécheresse oculaire sévère, inflammation de la partie antérieure de l'œil (cornée) ou ulcères touchant la partie antérieure de l'œil,dis ton médecin.

Voir également ci-dessous « Autres médicaments et ERLOFRA ».Toi devrait dire votre médecin:

- si Toi avoir soudainement difficulté. difficulté imprimer respiration associé. associé avec tousse tousse ou fièvre parce que ton médecin couture besoin. besoin grand te traiter avec d'autres médicaments et interrompre votre ERLOFRA traitement;
- si vous avez la diarrhée parce que votre médecin devra peut-être vous traiter avec des antidiarrhéiques (par exempleexemple

lopéramide);

- immédiatement, si vous avez une diarrhée sévère ou persistante, des nausées, une perte d'appétit ou des vomissements car votre médecin devra peut-être interrompre votre traitement par ERLOFRA et devra peut-être vous traiter l'hôpital ;
- si vous avez déjà eu des problèmes de foie. ERLOFRA peut provoquer de graves problèmes de foie et certains cas ont été mortels. Votre médecin peut effectuer des analyses de sang pendant que vous prenez ce médicament. médecine.médecine surveiller si ton foie fonctionne correctement ;
- si vous ressentez une douleur intense à l'abdomen, des cloques sévères ou une desquamation de la peau. Votre médecin peut besoin. besoin interrompre ou arrête ton traitement;
- si vous développez une rougeur et une douleur oculaire aiguës ou qui s'aggravent, un larmoiement accru, une vision floue vision et/ou sensibilité à la lumière, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous pourriez en avoir besoin. traitement urgent (voir Possibilités Effets secondaires ci-dessous).
- si vous prenez également une statine et ressentez des douleurs musculaires, une sensibilité, une faiblesse ou crampes. Ton docteur en couture besoin de interrompre.interrompre ou stop STOP ton traitement.

Voir également la rubrique 4 « Effets indésirables éventuels ».

Foie ou rein maladie
Il est pas connu si ERLOFRA a un différent. différent effet si ton foie ou reins sont pas en fonctionnement normalement. Le traitement par ce médicament n'est pas recommandé si vous souffrez d'une maladie hépatique grave ou sévère.sévère rein maladie.

Glucuronidation désordre. désordre comme chez Gilbert syndrome.syndrome
Votre médecin doit vous traiter avec prudence si vous souffrez d'un

trouble de la glucuronidation comme celui de Gilbert.syndrome.

Fumeur

Il vous est conseillé d'arrêter de fumer si vous êtes traité par ERLOFRA, car fumer pourrait diminuer lamontant de. montant de ton médecine en le sang.

Enfants et adolescents

ERLOFRA a pas a été étudié. étudié imprimer patients. patients sous le âge.âge de 18 années. années. Le traitement.traitement avec ce médecine.médecine est non recommandé pour enfants et adolescents.

Autre médicaments et ERLOFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris d'autres médicaments ou pourriez prendren'importe quel. n'importe quel d'autres médicaments.

ERLOFRA avec nourriture.nourriture et boire. boire

Exigible pas prendre ERLOFRA avec nourriture. Voir également la section 3 'Comment prendre ERLOFRA'

Grossesse et allaitement maternel

Évitez toute grossesse pendant le traitement par ERLOFRA. Si vous risquez de tomber enceinte, utilisez-le de manière adéquatela contraception pendant traitement, et pour à moins 2 semaines après prise le dernier. dernier tablette.

Si vous tombez enceinte pendant que vous êtes traité par ERLOFRA, informez-en immédiatement votre médecin.OMS sera sera décider si le traitement devrait. devrait à suivre.

N'allaitez pas si vous êtes traitée par ERLOFRA et pendant au moins 2 semaines après avoir pris le dernier tablette.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez d'avoir un bébé, demandezvotre médecin ou pharmacien pour

conseils avant prise ce médecine.médecine.

Conduite et en utilisant machines. machines
ERLOFRA n'a pas été étudié pour ses effets possibles sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, mais il esttrès peu probable. peu probable que ton traitement.traitement sera sera affecter ce capacité.capacité.

ERLOFRA contient. contient sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (moins de 23 mg) par comprimé, c'est-à-dire que ERLOFRA estde 'sodium -gratuit'.

ERLOFRA contient. contient un sucre appelé lactose monohydraté.
Si votre médecin vous a informé d'une intolérance à certains sucres, contactez-le.avant prise ERLOFRA.

3. Comment prendre ERLOFRA

Prenez toujours ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmaciensi tu n'es pas bien sûr.

Le la tablette devrait beige pris au moins un heure avant ou deux.deux heures après le ingestion de nourriture.

Le dose habituelle est un tablette de ERLOFRA 150 mg chacun. chacun jour si tu avoir cellules non petites poumon cancer.

La dose habituelle est d'un comprimé de ERLOFRA 100 mg par jour si vous souffrez d'un cancer du pancréas métastatique.ERLOFRA est donné dans association avec la gemcitabine traitement.

Votre médecin pourra ajuster votre dose par paliers de 50 mg. Pour les différents schémas posologiques, ERLOFRA est disponibleimprimer points forts de 25 mg, 100 mg ou 150 mg.

Si Toi prendre plus de ERLOFRA charbon Toi devrait. devrait
Contact ton médecin ou pharmacien immédiatement.
Toi couture avoir augmenté. augmenté côté effets et votre médecin couture interrompez votre traitement.

Si Toi oublier oublier grand prendre ERLOFRA
Si vous oubliez une ou plusieurs doses de ERLOFRA, contactez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible .Exigible pas prendre un double dose.dose se faire pardonner pour un oublié dose.

Si Toi stop STOP prendre ERLOFRA
Il est important de continuer à prendre ERLOFRA tous les jours, aussi

longtemps que votre médecin vous le prescrit.Si Toi avoir n'importe

quel. n'importe quel d'autres questions sur le utiliser de ce médecine,

demander. demander votre médecin ou votre pharmacien.

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine.médecine peut. peut cause. cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient. obtient eux.

Contactez votre médecin dès que possible si vous souffrez de l'un des effets secondaires ci-dessous. Dans certains casvotre médecin couture il faut réduire ton dose de ERLOFRA ou interrompre.interrompre traitement:

- Diarrhée et vomissements (très fréquent : peuvent affecter plus d'une personne sur 10). Une diarrhée persistante et sévère peut entraîner une hypokaliémie et une altération du votre fonction rénale, surtout si vous recevez d'autres traitements de chimiothérapie au même moment.en même temps. Si vous souffrez d'une diarrhée plus grave ou persistante, **contactez votre médecin.immédiatement** comme votre médecin couture besoin. besoin traiter tu es dans le hôpital.

- Irritation oculaire due à une kératoconjonctivite (très fréquent : peut affecter plus d'une personne surdix personnes), conjonctivite et kératite (commun: couture affecter en haut grand d'abord imprimer dix personnes).

- Forme d'irritation pulmonaire appelée maladie pulmonaire interstitielle (peu fréquente chez les patients européens ; fréquent chez les patients japonais : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100 en Europe et jusqu'à 1 personne sur 100 en Europe.10 au Japon). Cette maladie peut également être liée à l'évolution naturelle de votre état de santé condition et peut avoir une issue fatale dans certains cas. Si vous développez des symptômes tels quedifficulté respiratoire soudaine associée à de la toux ou de la fièvre contactez votre médecin immédiatement car vous pourriez souffrir de cette maladie. Votre médecin peut décider de en permanence arrête ton traitement.traitement avec ERLOFRA.

- Des perforations gastro-intestinales ont été observées (peu fréquent : pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100).personnes). Informez votre médecin si vous ressentez une douleur intense à

l'abdomen. Dites aussi au vôtre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastroduodénaux ou une maladie diverticulaire, car cela peut augmenter ce risque.

- Dans de rares cas, une inflammation du foie (hépatite) a été observée (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000 personnes). Les symptômes peuvent inclure un sentiment général de malaise, avec ou sans jaunisse possible (jaunissement de la peau et des yeux), urines foncées, nausées, vomissementset des douleurs abdominales. Dans de rares cas, une insuffisance hépatique a été observée. Cela pourrait être possible fatal. fatal. Si vos analyses de sang indiquent des modifications graves de votre fonction hépatique, votre médecin pourrabesoin. besoin interrompre ton traitement.

Très commun. commun côté effets (peut affecter plus charbon d'abord imprimer 10 personnes) :

- Éruption cutanée qui peut survenir ou s'aggraver dans les zones exposées au soleil. Si vous êtes exposé au soleil, protecteur. protecteur vêtements, et/ou utiliser de crème solaire (par exemple contenant des minéraux) couture beige informé
- Infection
- Perte de appétit, diminué poids.poids
- Dépression
- Mal de tête, modifié peau.peau sensation.sensation ou engourdissement imprimer le extrémités
- Difficulté imprimer respiration, tousse tousse
- Nausée
- Bouche irritation
- Estomac douleur, indigestion et flatulence
- Anormal du sang. du sang des tests. des tests pour le foie. foie fonction
- Démangeaison
- Fatigue, fièvre, rigueurs

Commun Effets secondaires (Peut affecter en haut grand d'abord imprimer 10

personnes) :

- Sec peau.peau
- Perte de cheveux
- Saignement depuis le nez
- Saignement depuis le estomac. ou les intestins
- Inflammatoire réactions.réactions autour. autour le ongle de main
- Infection de cheveux follicules
- Acné
- Fissuré peau.peau (peau fissures)
- Fonction rénale réduite (lorsqu'il est administré en dehors des indications approuvées en associationavec chimiothérapie)

Rare côté effets (peut affecter en haut grand 1 imprimer 100 personnes):

- Inflammation des reins (néphrite)
- Excès de protéines imprimer le l'urine l'urine (protéinurie)
- Cil changements. changements
- Excès corps corps et du visage cheveux.cheveux de un mâle distribution.distribution motif.
- Excès pigmentation de le peau.peau
- Sourcil changements. changements
- Fragile et ongles lâches

Rare côté effets (peut affecter grand 1 imprimer 1 000 personnes):

- Paumes ou plantes des pieds rougies ou douloureuses (érythrodysesthésie palmaire plantaire)syndrome)

Très rare côté effets (peut affecter grand 1 imprimer 10 000 personnes):

- Cas de performance ou ulcération de le cornée
- Grave cloquant ou peeling de peau (suggestif de Stevens-Johnson syndrome)
- Inflammation de le coloré partie. partie de le œil

Rapports de côté effets

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non répertorié dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration. énumérées à l'Annexe V . En signalant les effets secondaires, vous pouvez contribuer à fournir davantage

d'informations sur la sécurité dece médecine.médecine.

5. Comment magasin ERLOFRA

Garder ce médecine.médecine dehors de le vue. vue et atteindre.atteindre de les enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après EXP.Le expiration la date fait référence grand le dernier jour de que mois.mois.

Ce médecine.médecine fait pas exiger. exiger n'importe quel. n'importe quel spécial stockage conditions.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien commentjeter. jeter loin. loin médicaments vous Non plus longtemps. plus longtemps utiliser. Ces les mesures aideront protéger le environnement.

6. Contenu du pack et autres informationsQu'est-ce que ERLOFRA contient:

- **Le principe actif** de ERLOFRA est l'erlotinib. Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg, 100 mgou 150mg de erlotinib (comme chlorhydrate d'erlotinib) en fonction, dépendemment sur le force.
- **Le autre ingrédients ingrédients** sont:
  Noyau du comprimé : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique de type A,laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium (voir également rubrique 2 pour le lactose monohydraté et sodium).

Comprimés manteau: l'hypromellose, hydroxypropyle cellulose, titane dioxyde, macrogol.