

NOM :

Prénom :

Filière Officine - 6ème année - Epreuve de posologie

1ère session - 17 mai 2011 - Durée : 15 minutes - Notation sur 5

Réponse obligatoire pour chaque posologie - Aucun document n'est autorisé

Compléter le tableau ci-dessous :

	Validez -vous ? Oui / Non	Si vous ne validez pas : précisez la posologie correcte
ADULTES		
DIAMICRON 60 mg (gliclazide , cp à libération modifiée 60 mg) 2 cp le matin		
Homme 60 kg, CURACNE Gé (isotrétinoïne , capsule 20 mg), Traitement d'entretien 2 capsules matin, 2 capsules soir		
TEGRETOL (carbamazépine , cp LP 400 mg) 1 cp matin, 1 cp soir		
EFFERALGAN CODEINE (cp paracétamol 500 mg + codéine 30 mg) 2 cp matin, 2 cp midi, 2 cp soir		
COZAAR (losartan , cp 50 mg) 1 cp le matin		
NOURRISSONS ET ENFANTS		
Enfant 4 ans, 20 kg CELESTENE (bétaméthasone , gouttes buvables 0,05 %) 400 gouttes (5 mg) le matin, en traitement d'attaque		
Nourrisson 4 mois, 7 kg TIORFAN (racécadotril , poudre orale 10 mg) 2 sachets 4 fois par jour		
Nourrisson 30 mois, 12 kg MUCOMYST (acétylcystéine , poudre pour suspension buvable à 200 mg/ 5 mL) 1 cuillère mesure (5 mL) 3 fois / jour		
Nourrisson 11 mois, 10 kg, otite ZINNAT (céfuroxime , granulés pour suspens. buv. à 125 mg / 5 mL ; 1 graduation pipette pour 1 kg = 15 mg) 1 dose poids le matin		
Enfant 8 ans, 35 kg DEBRIDAT enfant et nourrisson (trimébutine , granulés pour suspens. buv. à 4,8 mg / mL ; 1 graduation pipette pour 1 kg = 1,6 mg) 1 dose poids 3 fois par jour		

VIDAL 2011
Médicaments

Mise à jour du 06/09/2010

***TARCEVA®**
erlotinib

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions d'emploi](#) | [Interactions](#) | [Grossesse et allaitement](#) | [Conduite et utilisation de machines](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Sécurité préclinique](#) | [Modalités de conservation](#) | [Modalités manipulation/élimination](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

FORMES et PRÉSENTATIONS ([début page](#))

Comprimé pelliculé à 25 mg (rond, biconvexe ; avec inscription « Tarceva 25 » et logo jaune brun sur une face ; blanc à jaunâtre), 100 mg (rond, biconvexe ; avec inscription « Tarceva 100 » et logo gris sur une face ; blanc à jaunâtre) ou 150 mg (rond, biconvexe ; avec inscription « Tarceva 150 » et logo brun sur une face ; blanc à jaunâtre) : Boîtes de 30, sous plaquettes thermoformées.

COMPOSITION ([début page](#))

	<i>p cp</i>
Erlotinib (DCI) chlorhydrate exprimé en erlotinib	25 mg
	ou
	100 mg
	ou
	150 mg

Excipients (communs) : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E 460), carboxyméthylamidon sodique type A, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium (E 470 b).
Pelliculage : hyprolose (E 463), dioxyde de titane (E 171), macrogol, hypromellose (E 464).
Encre d'impression jaune (cp 25 mg) : gomme laque (E 904), oxyde de fer jaune (E 172).
Encre d'impression grise (cp 100 mg) : gomme laque (E 904), oxyde de fer jaune (E 172), oxyde de fer noir (E 172), dioxyde de titane (E 171).
Encre d'impression brune (cp 150 mg) : gomme laque (E 904), oxyde de fer rouge (E 172).

Teneur en lactose (sous forme monohydratée) : 27,43 mg/cp à 25 mg ; 69,21 mg/cp à 100 mg ; 103,82 mg/cp à 150 mg.

DC INDICATIONS ([début page](#))

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

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

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

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

Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression du récepteur au facteur de croissance épidermique

(EGFR) de la tumeur était négative (cf Pharmacodynamie).

Cancer du pancréas :

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

Lors de la prescription de Tarceva, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération (cf Posologie et Mode d'administration, Pharmacodynamie).

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

DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION (début page)

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

Cancer bronchique non à petites cellules :

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

Cancer du pancréas :

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

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

Quand une adaptation de la posologie est nécessaire, la dose doit être réduite par paliers de 50 mg (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

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

L'administration conjointe de substrats et de modulateurs du CYP3A4 peut nécessiter une adaptation de la dose (cf Interactions).

Insuffisance hépatique :

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

Insuffisance rénale :

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

Utilisation pédiatrique :

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

Fumeurs :

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

DC CONTRE-INDICATIONS (début page)

Hypersensibilité à l'erlotinib ou à l'un des excipients.

DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI (début page)

- Les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent réduire l'efficacité de l'erlotinib tandis que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter sa toxicité. La prise concomitante de ce type de molécules doit être évitée (cf Interactions).
Les fumeurs devront être encouragés à arrêter de fumer, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Le degré de réduction est probablement cliniquement significatif (cf Interactions).
- Peu fréquemment, des événements à type d'affections pulmonaires interstitielles (API), dont certains fatals, ont été décrits chez des patients traités par Tarceva pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), un cancer du pancréas ou d'autres tumeurs solides à un stade avancé. Au cours de l'étude pivot BR 21 dans le CBNPC, l'incidence des cas d'API (0,8 %) a été identique dans les groupes Tarceva et placebo. Lors de l'étude menée dans le cancer du pancréas en association à la gemcitabine, l'incidence des événements à type d'API était de 2,5 % dans le groupe Tarceva plus gemcitabine contre 0,4 % dans le groupe gemcitabine plus placebo. L'incidence globale chez l'ensemble des patients traités par Tarceva au cours des études (dont des études non contrôlées et des études avec chimiothérapie concomitante) a été d'environ 0,6 % comparée à 0,2 % chez les patients recevant un placebo. Chez les patients avec suspicion d'événements à type d'API, les diagnostics reportés incluaient notamment : pneumopathie inflammatoire, pneumopathie radique, pneumopathie d'hypersensibilité, pneumonie interstitielle, affection pulmonaire interstitielle, bronchiolite obstructive, fibrose pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), alvéolite inflammatoire et infiltration pulmonaire. Les symptômes sont survenus quelques jours, voire plusieurs mois, après l'instauration du traitement par Tarceva. La plupart des cas ont été associés à des facteurs confondants ou favorisants tels qu'une chimiothérapie concomitante ou antérieure, une radiothérapie antérieure, une atteinte préexistante du parenchyme pulmonaire, des métastases pulmonaires ou des infections respiratoires.
- Chez les patients qui présentent de manière inexplicable de nouveaux symptômes pulmonaires et/ou une majoration de ces symptômes tels que dyspnée, toux et fièvre, le traitement par Tarceva doit être interrompu dans l'attente d'explorations diagnostiques. Les patients traités par erlotinib associé à la gemcitabine doivent être étroitement surveillés quant à la possibilité de développer un événement à type d'API. En cas de diagnostic d'API, le traitement par Tarceva doit être arrêté et un traitement adéquat doit être instauré si nécessaire (cf Effets indésirables).
- Des cas de diarrhée (dont de très rares cas fatals) sont survenus chez environ 50 % des patients traités par Tarceva ; les formes modérées ou sévères doivent être traitées, par exemple, par le lopéramide. Une réduction de la posologie peut parfois être nécessaire. Dans les études cliniques, les doses étaient réduites par paliers de 50 mg. Les réductions de doses par paliers de 25 mg n'ont pas été étudiées. En cas de déshydratation associée à des diarrhées, à des nausées, à une anorexie ou à des vomissements sévères et persistants, le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures adaptées de réhydratation doivent être instaurées (cf Effets indésirables). De rares cas d'hypokaliémie et d'insuffisance rénale (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés. Certains cas étaient secondaires à une déshydratation sévère due à des diarrhées, des vomissements et/ou une anorexie, alors que d'autres cas étaient liés à une

chimiothérapie concomitante. Dans les cas de diarrhées sévères ou persistantes, ou conduisant à une déshydratation, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques aggravants (traitements concomitants, symptômes ou pathologies ou autres facteurs prédisposants dont l'âge), le traitement par Tarceva doit être interrompu et des mesures appropriées de réhydratation intensive du patient par voie intraveineuse doivent être mises en oeuvre. De plus, la fonction rénale et les électrolytes sériques, incluant la kaliémie, doivent être surveillés chez les patients à risque de déshydratation.

- De rares cas d'insuffisance hépatique (dont certains d'évolution fatale) ont été rapportés au cours du traitement par Tarceva. Des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés. Par conséquent, chez ces patients, des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés. L'administration de Tarceva doit être interrompue en cas de modifications importantes de la fonction hépatique (cf Effets indésirables). Tarceva n'est pas recommandé chez les patients ayant un trouble hépatique sévère.
- Les patients recevant Tarceva ont un risque augmenté de perforation gastro-intestinale, qui a été peu fréquemment observée (dont certains cas ont été fatals). Les patients recevant de façon concomitante des agents anti-angiogéniques, des corticostéroïdes, des AINS, et/ou une chimiothérapie à base de taxane, ou ayant un antécédent d'ulcère gastroduodéal ou de diverticulose ont un risque augmenté. Tarceva doit être arrêté définitivement chez les patients qui développent une perforation gastro-intestinale (cf Effets indésirables).
- Des cas de lésions bulleuses, phlycténulaires et exfoliatives ont été rapportés, y compris de très rares cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), qui, dans certains cas, ont été fatals (cf Effets indésirables). Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des lésions bulleuses ou exfoliatives sévères.
- De très rares cas de perforation ou d'ulcération de la cornée ont été rapportés lors de l'utilisation de Tarceva. D'autres troubles oculaires y compris une repousse anormale des cils, une kératoconjonctivite sèche ou une kératite ont été observés lors d'un traitement par Tarceva. Ces affections sont aussi des facteurs de risque de survenue d'une perforation/ulcération cornéenne. Le traitement par Tarceva doit être interrompu ou arrêté définitivement si les patients présentent des troubles oculaires aigus/aggravés tels qu'une douleur oculaire (cf Effets indésirables).
- L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, comme les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes H2 et les antiacides, peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et de ce fait sa biodisponibilité. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa coadministration à de tels produits ne compense probablement pas la diminution de son exposition. L'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Les effets de l'administration concomitante de l'erlotinib à des antagonistes H2 et à des antiacides ne sont pas connus ; cependant, une diminution de la biodisponibilité est probable. Par conséquent, l'administration concomitante de ces associations doit être évitée (cf Interactions). Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva.
- Les comprimés contiennent du lactose et ne doivent pas être administrés aux patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose.

DC INTERACTIONS (début page)

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

- In vitro, l'erlotinib est un inhibiteur puissant du CYP1A1 et un inhibiteur modéré des CYP3A4 et CYP2C8, ainsi qu'un inhibiteur puissant de la glucuroconjugaison par l'UGT1A. Du fait de la très faible expression du CYP1A1 dans les tissus humains, la pertinence physiologique d'une forte inhibition du CYP1A1 n'est pas connue.
- Lors de la coadministration de l'erlotinib à la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré du CYP1A2, l'aire sous la courbe (ASC) de l'erlotinib a augmenté significativement de 39 % tandis qu'aucun

changement significatif de la Cmax n'a été trouvé. De la même manière, l'ASC et la Cmax du métabolite actif étaient respectivement augmentées d'environ 60 % et 48 %. La pertinence clinique de cette augmentation n'a pas été établie. Une attention particulière doit être exercée lors de l'association de la ciprofloxacine ou des inhibiteurs puissants du CYP1A2 à l'erlotinib (ex : fluvoxamine). Si des effets indésirables liés à l'erlotinib sont observés, la posologie d'erlotinib peut être diminuée.

- Le prétraitement ou la coadministration de Tarceva n'ont pas modifié la clairance des substrats spécifiques du CYP3A4, tel que le midazolam et l'érythromycine, mais semblent diminuer la biodisponibilité orale du midazolam jusqu'à 24 %. Dans une autre étude clinique, l'erlotinib n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du paclitaxel, un substrat des CYP3A4/2C8, administré concomitamment. Des interactions significatives avec la clairance d'autres substrats du CYP3A4 sont par conséquent improbables.
- L'inhibition de la glucuroconjugaison pourrait entraîner des interactions avec les médicaments substrats de l'UGT1A1 et qui sont exclusivement éliminés par cette voie. Les patients avec une faible expression de l'UGT1A1 ou qui présentent des troubles génétiques de la glucuroconjugaison (ex : maladie de Gilbert) pourraient présenter une augmentation des concentrations sériques en bilirubine et devront être traités avec précaution.
- Chez l'homme, l'erlotinib est métabolisé par les cytochromes hépatiques, principalement par le CYP3A4 et à un moindre degré par le CYP1A2. Le métabolisme extra-hépatique par le CYP3A4 intestinal, le CYP1A1 pulmonaire et le CYP1B1 du tissu tumoral contribuent potentiellement à la clairance métabolique de l'erlotinib. Des interactions pourraient survenir avec les principes actifs métabolisés par ces enzymes, ou qui les inhibent ou les induisent.
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ralentissent le métabolisme de l'erlotinib et augmentent ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante du kétoconazole (200 mg par voie orale deux fois par jour pendant 5 jours), un inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 86 % de l'aire sous la courbe (ASC) et de 69 % de la Cmax de l'erlotinib.

De ce fait, l'association d'erlotinib aux inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les antifongiques azolés (par exemple : kétoconazole, itraconazole, voriconazole), les inhibiteurs de protéase, l'érythromycine ou la clarithromycine doit être faite avec prudence. Si nécessaire, la dose d'erlotinib doit être réduite, particulièrement en cas d'apparition de toxicité.

- Les inducteurs puissants du CYP3A4 accélèrent le métabolisme de l'erlotinib et diminuent significativement ses concentrations plasmatiques. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante d'erlotinib et de rifampicine (600 mg par voie orale une fois par jour pendant 7 jours), inducteur puissant du CYP3A4, a conduit à une diminution de 69 % de la médiane de l'ASC de l'erlotinib. La coadministration de la rifampicine à une dose unique de 450 mg de Tarceva a conduit à une moyenne de l'ASC de l'erlotinib correspondant à 57,5 % de celle obtenue avec une dose unique de 150 mg de Tarceva en l'absence de rifampicine. Par conséquent, la coadministration de Tarceva à des inducteurs du CYP3A4 doit être évitée. Pour les patients nécessitant un traitement concomitant de Tarceva avec un puissant inducteur du CYP3A4 comme la rifampicine, une augmentation de la dose jusqu'à 300 mg doit être envisagée tout en surveillant étroitement leur tolérance (notamment surveillance des fonctions rénale, hépatique et des électrolytes sériques). Si cette dose est bien tolérée pendant plus de 2 semaines, une augmentation supplémentaire jusqu'à la dose de 450 mg pourrait être envisagée avec une surveillance étroite de la tolérance. La diminution de l'exposition à l'erlotinib pourrait également apparaître avec d'autres inducteurs tels que la phénytoïne, la carbamazépine, les barbituriques ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*). La prudence est de rigueur lorsque ces principes actifs sont associés à l'erlotinib. Des traitements alternatifs faiblement inducteurs du CYP3A4 doivent être envisagés chaque fois que possible.
- Des interactions avec des dérivés coumariniques, notamment la warfarine, ayant conduit à une augmentation de l'INR (International Normalized Ratio) et à des hémorragies, dans certains cas fatales, ont été rapportées chez des patients recevant Tarceva. Chez les patients conjointement traités par un dérivé coumarinique, le temps de prothrombine ou l'INR doivent être régulièrement contrôlés.
- L'association de Tarceva avec une statine peut augmenter le risque de myopathie induite par les statines (y compris rhabdomyolyse), qui a été rarement observée.

- Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique ont montré une diminution significative de l'aire sous la courbe (AUC_{inf}), de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de la concentration plasmatique à 24 heures respectivement d'un facteur de 2,8, 1,5, et 9 après l'administration de Tarceva chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (cf Pharmacocinétique). Par conséquent, les patients continuant à fumer devront être encouragés à arrêter le plus tôt possible avant le début du traitement par Tarceva, compte tenu de la réduction des concentrations plasmatiques d'erlotinib. L'effet clinique de cette diminution d'exposition n'a pas été évalué de façon formelle mais est probablement cliniquement significatif. L'erlotinib est un substrat de la glycoprotéine-P. L'administration concomitante des inhibiteurs de la glycoprotéine-P, tels que la ciclosporine et le vérapamil, peut conduire à une altération de la distribution et/ou de l'élimination de l'erlotinib. Les conséquences de cette interaction, par exemple au niveau de la toxicité pour le SNC, n'ont pas été établies. Une attention particulière doit être exercée dans de telles situations.
- L'erlotinib se caractérise par une diminution de solubilité à un pH supérieur à 5. Les médicaments qui modifient le pH de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal peuvent modifier la solubilité de l'erlotinib et, de ce fait, sa biodisponibilité. La coadministration de l'erlotinib à l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) de l'erlotinib respectivement de 46 % et 61 %. Il n'y avait pas de modification du T_{max} ou de la demi-vie. L'administration concomitante de Tarceva à 300 mg de ranitidine, un antagoniste du récepteur H₂, a diminué l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) de l'erlotinib respectivement de 33 % et 54 %. L'augmentation de la posologie de Tarceva lors de sa coadministration à de tels produits ne compense probablement pas la diminution de son exposition. Cependant, lorsque Tarceva administré de façon espacée, 2 heures avant ou 10 heures après l'administration de ranitidine 150 mg deux fois par jour, a été dosé, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) de l'erlotinib ont seulement diminué respectivement de 15 % et 17 %. L'effet des antiacides sur l'absorption de l'erlotinib n'a pas été étudié, mais l'absorption peut être altérée, conduisant à une diminution des taux plasmatiques. En résumé, l'association de l'erlotinib aux inhibiteurs de la pompe à protons doit être évitée. Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire durant le traitement par Tarceva, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la dose quotidienne de Tarceva. Si l'utilisation de la ranitidine est envisagée, elle doit l'être de façon espacée ; par exemple, Tarceva doit être pris au moins 2 heures avant ou 10 heures après la ranitidine.
- Dans une étude de phase I b, il n'y a eu aucun effet significatif de la gemcitabine sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib, ni de l'erlotinib sur ceux de la gemcitabine.
- L'erlotinib augmente les concentrations en sel de platine. Dans une étude clinique, l'utilisation concomitante de l'erlotinib au carboplatine et au paclitaxel a conduit à une augmentation de 10,6 % de l'ASC₀₋₄₈ du sel de platine total. Bien que statistiquement significative, l'importance de cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. En pratique clinique, d'autres facteurs associés peuvent conduire à une augmentation de l'exposition au carboplatine comme une altération de la fonction rénale. Il n'y a pas eu d'effets significatifs du carboplatine ou du paclitaxel sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib.
- La capécitabine peut augmenter les concentrations de l'erlotinib. Lorsque l'erlotinib a été associé à la capécitabine, il y a eu une augmentation significative de l'ASC de l'erlotinib et une augmentation limitée de la C_{max} par rapport aux valeurs observées dans une autre étude dans laquelle l'erlotinib a été administré seul. Il n'y a pas eu d'effets significatifs de l'erlotinib sur les paramètres pharmacocinétiques de la capécitabine.

DC GROSSESSE et ALLAITEMENT (début page)

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisantes relatives à l'utilisation de l'erlotinib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de tératogénicité ou de parturition anormale.

Cependant, un effet indésirable sur la grossesse ne peut être exclu car des études réalisées chez le rat et le lapin ont montré une létalité embryofœtale augmentée (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu. Les femmes en âge de procréer doivent être incitées à éviter une grossesse pendant le traitement par Tarceva. Une méthode de contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et pendant au moins les 2 semaines qui suivent la fin de celui-ci. En cas de survenue d'une grossesse, le traitement ne doit être poursuivi que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque pris pour le fœtus.

Allaitement :

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

Fécondité :

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

DC CONDUITE et UTILISATION DE MACHINES [\(début page\)](#)

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

DC EFFETS INDÉSIRABLES [\(début page\)](#)

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

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

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

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

La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés.

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

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

	Erlotinib, N = 485	Placebo, N = 242
--	--------------------	------------------

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

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

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

*** Éruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

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

Les EI le plus fréquemment observés chez les patients traités par Tarceva dans l'étude B018192 ont été des éruptions cutanées et des diarrhées (tout grade, respectivement 49 % et 20 %), la

plupart ont été de grade 1/2 et n'ont pas nécessité d'intervention spécifique. Des éruptions cutanées et des diarrhées de grade 3 sont survenues chez respectivement 6 % et 2 % des patients. Aucune éruption cutanée ou diarrhée de grade 4 n'a été observée. Une sortie d'étude en raison d'éruptions cutanées ou de diarrhées n'est survenue respectivement que chez 1 % et < 1 % des patients. Une modification (arrêts ou réductions) de la posologie a été nécessaire en raison d'une éruption cutanée ou d'une diarrhée chez respectivement 8,3 % et 3 % des patients.

Cancer du pancréas (Tarceva associé à la gemcitabine) :

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

Dans l'étude pivot PA 3, les effets indésirables survenus plus fréquemment ($\geq 3\%$) dans le groupe traité par Tarceva 100 mg plus gemcitabine que dans le groupe placebo plus gemcitabine et chez au moins 10 % des patients du groupe Tarceva 100 mg plus gemcitabine sont résumés par grades NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) dans le tableau 2. La terminologie de la classification des effets indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité dans chaque catégorie de fréquence de survenue.

Tableau 2 : Effets indésirables (EI) très fréquents dans l'étude PA 3 (cohorte 100 mg)

Grade NCI-CTC	Erlotinib, N = 259			Placebo, N = 256		
	Tout grade	3	4	Tout grade	3	4
Terme préféré MedDRA	%	%	%	%	%	%
Total des patients avec EI	99	48	22	97	48	16
<i>Infections et infestations :</i>						
- Infection*	31	3	< 1	24	6	< 1
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>						
- Perte de poids	39	2	0	29	< 1	0
<i>Affections psychiatriques :</i>						
- Dépression	19	2	0	14	< 1	0
<i>Affections du système nerveux :</i>						
- Neuropathie	13	1	< 1	10	< 1	0
- Céphalées	15	< 1	0	10	0	0
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>						
- Toux	16	0	0	11	0	0
<i>Affections gastro-intestinales :</i>						
			<			

- Diarrhées **	48	5	1	36	2	0
- Stomatite	22	< 1	0	12	0	0
- Dyspepsie	17	< 1	0	13	< 1	0
- Flatulence	13	0	0	9	< 1	0
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>						
- Éruption cutanée ***	69	5	0	30	1	0
- Alopecie	14	0	0	11	0	0
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>						
- Asthénie	73	14	2	70	13	2
- Pyrécie	36	3	0	30	4	0
- Frissons	12	0	0	9	0	0

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

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

*** Éruption cutanée incluant la dermite acnéiforme.

Autres observations :

L'évaluation de la tolérance de Tarceva est basée sur les données obtenues chez plus de 1200 patients ayant reçu au moins une dose de 150 mg de Tarceva en monothérapie ainsi que chez plus de 300 patients ayant reçu Tarceva 100 ou 150 mg en association à la gemcitabine.

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

Les effets indésirables très fréquents observés dans les études BR 21 et PA 3 sont présentés dans les tableaux 1 et 2, et les autres effets indésirables, dont ceux observés dans les autres études, sont résumés ci-dessous.

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

Résumé des effets indésirables par classe de système d'organe et par catégorie de fréquence (très fréquent : $\geq 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1000$ à $< 1/100$; rare : $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$; très rare : $< 1/10\ 000$) :

Affections oculaires :

- Fréquent : Kératite, conjonctivite (dans l'étude PA 3).
- Peu fréquent : Modifications des cils (dont cils incarnés, pousse et épaissement excessif des cils).
- Très rare : Perforations de la cornée, ulcérations de la cornée.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : Épistaxis.
- Peu fréquent : Affections pulmonaires interstitielles (API) graves (dont certaines fatales, chez des patients traités par Tarceva pour un CBNPC ou pour d'autres tumeurs solides à un stade avancé : cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections gastro-intestinales :

- Très fréquent : Diarrhées (certains cas ont été fatals) ; cf Mises en garde et Précautions d'emploi.
- Fréquent : Hémorragies gastro-intestinales (dans les études cliniques, certains cas ont été associés à l'administration conjointe de warfarine [cf Interactions] ou d'AINS). Certains cas ont été fatals (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).
- Peu fréquent : Perforations gastro-intestinales. Certains cas ont été fatals (cf Mises en

garde et Précautions d'emploi).

Affections hépatobiliaires :

- Très fréquent : Anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques (dont des augmentations de l'alanine aminotransférase [ALAT], de l'aspartate aminotransférase [ASAT] et de la bilirubine ; ces anomalies ont été le plus souvent d'intensité légère ou modérée, de survenue transitoire ou associées à des métastases hépatiques).
- Rare : Insuffisance hépatique (certains cas ont été fatals ; des facteurs tels que des antécédents de troubles hépatiques ou des traitements hépatotoxiques concomitants ont été associés : cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : Alopécie, sécheresse cutanée (dans l'étude PA 3), paronychie, fissures de la peau.
- Peu fréquent : Hirsutisme, modification des sourcils, ongles cassants et perte des ongles, réactions cutanées légères telles que hyperpigmentation.
- Très rare : Des cas suggérant un syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Certains cas ont été fatals (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

DC SURDOSAGE [\(début page\)](#)

Des doses uniques de Tarceva par voie orale allant jusqu'à 1000 mg d'erlotinib chez des volontaires sains et jusqu'à 1600 mg chez des patients atteints d'un cancer ont été bien tolérées. L'administration d'une dose de 200 mg deux fois par jour a été mal tolérée par des volontaires sains au bout de seulement quelques jours de traitement. Les données issues de ces études indiquent que des effets indésirables sévères tels que diarrhées, éruptions cutanées et, possiblement, augmentation de l'activité des aminotransférases hépatiques pourraient survenir au-delà de la dose recommandée. En cas de suspicion de surdosage, l'administration de Tarceva doit être suspendue et un traitement symptomatique doit être instauré.

PP PHARMACODYNAMIE [\(début page\)](#)

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique inhibiteur de protéine kinase (code ATC : L01XE03).

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

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

Traitement de maintenance après une première ligne de chimiothérapie :

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

significatives, n'étaient pas inclus dans l'étude.

- Résultats de la population en ITT :

L'analyse du critère principal, survie sans progression (PFS) chez tous les patients (n = 889) a montré un risque relatif (Hazard Ratio HR) pour la PFS de 0,71 (IC 95 %, 0,62 à 0,82 ; p < 0,0001) dans le groupe traité par Tarceva par rapport au groupe placebo. La survie moyenne sans progression (PFS) était de 22,4 semaines dans le groupe Tarceva comparé à 16 semaines dans le groupe placebo. Les résultats de la PFS ont été confirmés par une revue indépendante des scanners. Les données de qualité de vie ne suggèrent pas d'effet délétère de l'erlotinib comparé au placebo. Un risque relatif (HR) de 0,69 pour la PFS de 0,69 (IC 95 %, 0,58 à 0,82 ; p < 0,0001) a été observé dans la population de patients dont l'expression de l'EGFR de la tumeur (déterminée par IHC) était positive (n = 621). La survie moyenne sans progression (PFS) était de 22,8 semaines dans le groupe Tarceva (de 0,1 à 78,9 semaines) comparé à 16,2 semaines dans le groupe placebo (de 0,1 à 88,1 semaines). Le taux de survie sans progression à 6 mois était respectivement de 27 % et 16 % pour Tarceva et le placebo.

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

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

- Patients avec une maladie stable après chimiothérapie :

Les patients avec une maladie stable (n = 487) avaient un HR pour la PFS de 0,68 (IC 95 %, 0,56 à 0,83 ; p < 0,0001 ; médiane à 12,1 semaines dans le groupe Tarceva et à 11,3 semaines dans le groupe placebo) et un HR pour la survie globale de 0,72 (IC 95 %, 0,59 à 0,89 ; p = 0,0019 ; médiane à 11,9 mois dans le groupe Tarceva et à 9,6 mois dans le groupe placebo). L'effet sur la survie globale a été exploré sur différents sous-groupes de patients avec une maladie stable ayant reçu Tarceva. Il n'a pas été montré de différences qualitatives majeures entre les patients avec un carcinome épidermoïde (HR pour la survie globale = 0,67 ; IC 95 %, 0,48-0,92) et ceux avec un carcinome non épidermoïde (HR pour la survie globale = 0,76 (IC 95 %, 0,59-1,00) et entre les patients avec mutations activatrices de l'EGFR (HR = 0,48, IC 95 %, 0,14-1,62) et ceux sans mutation activatrice de l'EGFR (HR = 0,65, IC 95 % 0,48-0,87).

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

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

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

Le risque relatif (hazard ratio : HR) ajusté de décès dans le groupe Tarceva par rapport au groupe placebo a été de 0,73 (IC 95 % : 0,60 à 0,87 ; p = 0,001). Le pourcentage de

patients en vie à 12 mois a été de 31,2 % dans le groupe Tarceva et de 21,5 % dans le groupe placebo. La médiane de survie globale était de 6,7 mois dans le groupe Tarceva (IC 95 % : 5,5 à 7,8 mois) comparée à 4,7 mois dans le groupe placebo (IC 95 % : 4,1 à 6,3 mois).

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

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

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

Le taux de réponse objective selon les critères RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) a été de 8,9 % (IC 95 % : 6,4 à 12,0 %) dans le groupe Tarceva. Les 330 premiers patients ont été évalués de manière centralisée (taux de réponse : 6,2 %) ; 401 patients ont été évalués par les investigateurs (taux de réponse : 11,2 %). La durée médiane de réponse a été de 34,3 semaines (allant de 9,7 à plus de 57,6 semaines). La proportion des patients ayant présenté une réponse complète ou partielle ou une stabilisation de la maladie a été de 44,0 % dans le groupe Tarceva et de 27,5 % dans le groupe placebo (p = 0,004).

Un bénéfice en survie a été également observé chez les patients traités par Tarceva n'ayant pas présenté une réponse tumorale objective (selon les critères RECIST). Cela a été montré avec un HR de décès de 0,82 (IC 95 % : 0,68 à 0,99) chez les patients dont la meilleure réponse a été une stabilisation ou une progression de la maladie.

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

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

L'efficacité et la tolérance de Tarceva associé à la gemcitabine en traitement de première ligne ont été évaluées dans un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo chez des patients atteints d'un cancer du pancréas localement avancé, non résecable ou métastatique. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par Tarceva ou placebo une fois par jour en traitement continu plus gemcitabine IV (1000 mg/m², cycle 1 : jours 1, 8, 15, 22, 29, 36 et 43 d'un cycle de 8 semaines ; cycle 2 et cycles ultérieurs : jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 4 semaines [posologie et rythme d'administration de la gemcitabine approuvés dans le traitement du cancer du pancréas : voir le RCP de la gemcitabine]). Tarceva ou le placebo ont été pris par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Le critère principal de l'étude était la survie globale.

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

erlotinib/gemcitabine que dans le groupe placebo/gemcitabine :

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

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

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

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

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

90 % des patients sous Tarceva ont développé une éruption cutanée dans les 44 premiers jours. Le temps médian d'apparition de l'éruption cutanée était de 10 jours.

Population pédiatrique :

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

PP PHARMACOCINÉTIQUE (début page)

Absorption :

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

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Trois voies métaboliques principales ont été identifiées :

- O-déméthylation d'une ou des deux chaînes latérales, suivie d'une oxydation en acides carboxyliques ;
- oxydation du groupement acétylène suivie d'une hydrolyse en acide arylcarboxylique ;
- hydroxylation aromatique du groupement phénylacétylène.

Des dosages *in vitro* et des études de modèles tumoraux *in vivo* ont montré que les principaux métabolites de l'erlotinib, OSI-420 et OSI-413, produits par O-déméthylation de l'une ou l'autre des chaînes latérales exerçaient une activité similaire à celle de l'erlotinib. Ils sont présents dans le plasma à des concentrations inférieures à 10 % de celles de l'erlotinib et leurs paramètres pharmacocinétiques sont similaires à ce dernier.

Élimination :

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

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

En se basant sur les analyses de pharmacocinétique de population, aucune relation significative entre la clairance apparente prévue et l'âge, le poids, le sexe et l'origine ethnique des patients n'a été observée. Les facteurs liés au patient et corrélés aux paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib sont la bilirubinémie totale, la concentration en alpha-1GPA et être fumeur. Des valeurs augmentées des concentrations plasmatiques de la bilirubine totale et de la concentration en alpha-1GPA ont été associées à une diminution de la clairance de l'erlotinib. La signification clinique de ces différences n'est pas claire. Toutefois, la clairance de l'erlotinib a été augmentée chez les fumeurs. Ceci a été confirmé par une étude pharmacocinétique chez des volontaires sains non fumeurs ou fumeurs actifs traités par une dose orale unique de 150 mg d'erlotinib. La moyenne géométrique de la C_{max} était de 1056 ng/ml chez les non-fumeurs et 689 ng/ml chez les fumeurs avec un rapport moyen de fumeurs à non-fumeurs de 65,2 % (IC 95 % : 44,3 à 95,9, p = 0,031). La moyenne géométrique de l'ASC_{0-inf} était de 18 726 ng × h/ml chez les non-fumeurs et 6718 ng × h/ml chez les fumeurs, avec un rapport moyen de 35,9 % (IC 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 34,8 ng/ml chez les fumeurs, avec un rapport moyen de 12,1 % (IC 95 % : 4,82 à 30,2, p = 0,0001).

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

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

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

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

Aucune étude n'a été spécifiquement menée en pédiatrie ou chez les personnes âgées.

Insuffisance hépatique : l'erlotinib est principalement éliminé par le foie. Chez les patients ayant des tumeurs solides et une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh 7-9), la moyenne géométrique de l'ASC_{0-t} et la C_{max} de l'erlotinib étaient respectivement de 27 000 ng × h/ml et 805 ng/ml comparées à 29 300 ng × h/ml et 1090 ng/ml chez les patients ayant une fonction hépatique adéquate y compris ceux ayant un cancer primitif du foie ou des métastases hépatiques. Bien que la différence sur la C_{max} ait été statistiquement significative, cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Aucune donnée n'est disponible quant à l'influence de troubles fonctionnels hépatiques sévères sur les paramètres pharmacocinétiques de l'erlotinib. Sur la base des analyses de pharmacocinétique de population, l'augmentation des concentrations sériques en bilirubine totale était associée à une diminution de la clairance de l'erlotinib.

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

PP SÉCURITE PRÉCLINIQUE (début page)

Les effets d'une administration chronique observés chez au moins une espèce animale ou lors d'une étude chez l'animal ont été notamment cornéens (atrophie, ulcération), cutanés (dégénérescence folliculaires et inflammation, rougeur et alopecie), ovariens (atrophie), hépatiques (nécrose du foie), rénaux (nécrose papillaire et dilatation tubulaire) et du tractus gastro-intestinal (retard de la vidange gastrique et diarrhée).

Il a été observé une diminution des paramètres érythrocytaires et une augmentation des leucocytes, principalement des neutrophiles. Des élévations des concentrations en ALAT et ASAT et de la bilirubinémie ont été observées et reliées au traitement. Ces résultats ont été observés à des expositions bien inférieures à celles cliniquement significatives.

Du fait de son mode d'action, l'erlotinib a un potentiel tératogène. Des données issues d'études de la

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

Les études de génotoxicité conventionnelles menées avec l'erlotinib se sont révélées négatives. Les études de carcinogénicité n'ont pas été réalisées.

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

DP MODALITÉS DE CONSERVATION (début page)

Durée de conservation :

3 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

DP MODALITÉS MANIPULATION/ÉLIMINATION (début page)

Pas d'exigences particulières.

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

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE (début page)

LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

AMM EU/1/05/311/001 ; CIP 3400936923232 (RCP rév 02.07.2010) cp 25 mg.
EU/1/05/311/002 ; CIP 3400936923461 (RCP rév 02.07.2010) cp 100 mg.
EU/1/05/311/003 ; CIP 3400936923522 (RCP rév 02.07.2010) cp 150 mg.

Prix : 538.65 euros (30 comprimés à 25 mg).
1891.96 euros (30 comprimés à 100 mg).
2330.94 euros (30 comprimés à 150 mg).

Remb Séc soc à 100 %. Collect.

Non remboursable dans l'indication « Cancer du pancréas ».

Non remboursable à la date du 27.04.2010 dans l'indication « En monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) », demande d'admission à l'étude.

Titulaire de l'AMM : Roche Registration Ltd, 6, Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City AL7-1 TW, Royaume-Uni.

ROCHE

52, bd du Parc. 92521 Neuilly-sur-Seine cdx
Info médic et pharma : Tél : 01 46 40 51 91

Pharmacovigilance : Tél : 01 46 40 53 08
Logistique produits :
Tél : 01 49 35 80 37. Fax : 01 49 35 80 01

Examen de validation de stage 6^{ème} Année – Filière Officine
Année 2010 2011- 1^{ère} Session
Durée totale 1,5 heures

Sujet 2 (13 points) – (à traiter sur feuille séparée)

Question 1 (3 points)

Un patient de 60 ans, fumeur, vous présente une ordonnance prescrite pour 6 mois le 30 mars 2011. Nous sommes le 30 avril et il souhaite un renouvellement partiel pour les lignes suivantes :

- Dexeryl crème (glycérol, vaseline, paraffine liquide) : 1 tube
- Actos (pioglitazone) 15 mg : 1 cpr par jour
- Levothyrox (levothyroxine) 75 mg : 1 cpr le matin

L'historique révèle 6 mois de traitement par Médiator (benfluorex) en 2009, et le tampon de la délivrance initiale par une autre pharmacie indique une substitution du Lévothyrox par un générique : lévothyroxine Biogaran 75 mg.

Quelle est votre attitude compte tenu de l'actualité et des communications de l'AFSSAPS et de la HAS pour informer et conseiller votre patient ?

Question 2 (3 points)

Ordonnance d'un service hospitalier d'ophtalmologie pour un enfant de 17 mois :

- Atropine 0.3% : 1 goutte matin et soir dans chaque œil durant les 3 jours qui précèdent l'examen.

Quelles précautions, explications et commentaires sont nécessaires pour cette délivrance ?

Question 3 (3 points)

Mme B, 60 ans, Ordonnance d'un ophtalmologiste :

- Lumigan (bimatoprost 0.3mg/ml, chlorure de benzalkonium 0.05mg/ml, chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH), eau purifiée.) : 1 goutte par jour.

Historique : Timabak (timolol), Celluvisc (carmellose sodique), Aqualarm (povidone 2%), Renu et Opti-free (solutions pour entretien de lentilles souples), Fervex (Phéniramine, paracétamol, acide ascorbique)

Quels avertissements donner et quelles précautions prendre pour cette délivrance ?

Question 4 (4 points)

Ordonnance du généraliste pour M. L. (53 ans) :

- Colchicine 1 mg :
 - 1 comprimé matin, midi, et soir à J1
 - 1 comprimé matin et soir à J2 et J3
 - Puis 1 comprimé le soir pendant 1 mois
- Allopurinol 200 mg : 1 comprimé par jour
- Naxy 250 mg (clarithromycine) : 1 comprimé matin et soir pendant 8 jours

Commenter et gérer la délivrance de cette prescription.

Durée totale : 1H30

Une absence de réponse à une question équivaut à une réponse fausse

Seuls les documents fournis avec ce sujet sont autorisés
(Nomenclature du Tarceva)

Sujet 1 (12 points)

Patiente de 36 ans

Dossier pharmaceutique

Desogestrel et ethynylestradiol 150µg et 20µg, simvastatine 20mg

Ordonnance du 17 mai 2011

Médecin oncologue hospitalier

Tarceva (erlotinib) 150 mg

1 par jour

Primperan (metoclopramide)

3 par jour

Alprazolam 0,50mg

3 par jour

Zolpidem

1 par jour

Seroplex 5mg (escitalopram)

1 par jour

Bain de bouche avec bicarbonate de sodium

3 par jour

Raniplex (Ranitidine) 150mg

2 par jour

Zeclar 500mg (clarithromycine)

2 par jour pendant 10 jours

Ixprim (paracétamol et tramadol)

En cas de douleurs

Complément alimentaire hyper protéiné (Clinutren, Ensure, Fortimel, Fresubin, Renutryl, ou autre)

2 par jour

Questions :

(Lisez toutes les questions avant de répondre afin d'organiser vos réponses pour ne pas perdre de temps)

- 1) Cette patiente vous informe quelle est soignée pour un cancer du poumon. Cette prescription comporte des effets iatrogènes. Donnez des conseils appropriés pour limiter les principaux effets secondaires de l'ensemble de la prescription y compris le Tarceva (pour ce dernier uniquement ceux considérés comme très fréquents et fréquents). Tenez compte du dossier pharmaceutique.
- 2) Validez vous cette prescription tant au niveau administratif qu'au niveau pharmaceutique ? (précisez). Le prescripteur est éventuellement joignable mais si vous décidez de lui téléphoner il faudra lui proposer des solutions (dans ce cas détaillez).
- 3) Élaborer un plan de prise précis avec les médicaments que vous dispenserez.
- 4) Cette patiente fume un paquet de cigarettes par jour et elle commence dès le réveil. Elle souhaite arrêter de fumer, que lui conseillez-vous ?