

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tarceva 25 mg

Um comprimido revestido por película contém 25 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos brancos a amarelados, redondos, biconvexos, com ‘Tarceva 25’ e logo impresso em amarelo acastanhado numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP):

Tarceva em monoterapia está indicado no tratamento de manutenção de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastizado, com doença estável, após 4 ciclos de uma primeira linha de quimioterapia baseada em platina.

Tarceva está também indicado no tratamento de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia.

Ao prescrever Tarceva devem ser tidos em consideração os factores associados a sobrevivência prolongada.

Em doentes com tumores EGFR-negativos, o tratamento não demonstrou benefício de sobrevivência ou outros efeitos clinicamente relevantes (ver secção 5.1).

Cancro pancreático:

Tarceva em associação com gemcitabina está indicado no tratamento de doentes com cancro pancreático metastático.

Ao prescrever Tarceva devem tomar-se em consideração os factores associados ao aumento da sobrevivência (ver secção 4.2 e 5.1).

Em doentes com doença localmente avançada, não foi demonstrada vantagem em termos de sobrevivência.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tarceva deve ser supervisionado por um médico experiente na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Cancro do pulmão de células não pequenas:

A dose diária recomendada de Tarceva é de 150 mg, administrados pelo menos uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos.

Cancro pancreático:

A dose diária recomendada de Tarceva é de 100 mg administrados pelo menos 1 hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos, em associação com gemcitabina (ver Resumo das Características da gemcitabina na indicação cancro pancreático).

Deve reavaliar-se a continuação do tratamento com Tarceva nos doentes que não desenvolvem erupção cutânea durante as primeiras 4-8 semanas de tratamento (ver secção 5.1).

Se for necessário o ajuste da dose, esta deverá ser diminuída em 50 mg de cada vez (ver secção 4.4). Tarceva encontra-se disponível em dosagens de 25 mg, 100 mg e 150 mg.

A utilização concomitante com substratos ou moduladores do CYP3A4 pode necessitar de ajuste da dose (ver secção 4.5).

Compromisso hepático: O erlotinib é eliminado por metabolismo hepático e excreção biliar. Embora a exposição ao erlotinib tenha sido semelhante em doentes com compromisso hepático moderado (pontuação Child-Pugh 7-9) comparativamente a doentes com função hepática normal, deve ter-se cuidado ao administrar Tarceva a doentes com compromisso hepático. Deve considerar-se a redução de dose ou a interrupção de Tarceva se ocorrerem reacções adversas graves. Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com disfunção hepática grave (AST/SGOT e ALT/SGPT > 5 x LSN). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal: Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com compromisso renal (concentração sérica da creatinina > 1,5 vezes o limite superior normal). Com base nos dados de farmacocinética, não parece ser necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com compromisso renal grave.

Uso em pediatria: Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com idade inferior a 18 anos. Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes pediátricos.

Fumadores: O tabaco demonstrou reduzir a exposição ao erlotinib em 50-60%. Em doentes com CPCNP que fumam cigarros a dose máxima tolerada de Tarceva foi de 300 mg. Não foi estabelecida a eficácia e a segurança a longo prazo de uma dose maior que as doses iniciais recomendadas em doentes que continuam a fumar cigarros (ver secções 4.5 e 5.2). Assim, os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar, uma vez que as concentrações plasmáticas de erlotinib nos fumadores são reduzidas, comparativamente aos não fumadores.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade grave ao erlotinib ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os indutores potentes do CYP3A4 podem diminuir a eficácia de erlotinib enquanto que os inibidores potentes do CYP3A4 podem conduzir ao aumento da toxicidade. Deve evitar-se o tratamento concomitante com este tipo de fármacos (ver secção 4.5).

Os doentes fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar, uma vez que as concentrações plasmáticas de erlotinib nos fumadores são menores, comparativamente às dos não fumadores. É provável que o nível de redução das concentrações seja clinicamente significativo (ver secção 4.5).

Foram notificados casos de acontecimentos do tipo doença pulmonar intersticial (DPI), pouco frequentes, incluindo casos fatais, em doentes submetidos a terapêutica com Tarceva para tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas, cancro pancreático ou outros tumores sólidos em estado

avanzado. No estudo principal BR.21, no cancro do pulmão de células não pequenas, a incidência de acontecimentos do tipo DPI (0,8 %) foi a mesma nos grupos tratados com placebo ou com Tarceva. No estudo do cancro pancreático, em associação com gemcitabina, a incidência de acontecimentos do tipo DPI foi de 2,5 % no grupo de Tarceva mais gemcitabina *versus* 0,4 % no grupo tratado com placebo mais gemcitabina. A incidência global em doentes tratados com Tarceva, na totalidade dos estudos (incluindo estudos não controlados e estudos com tratamento concomitante com quimioterapia), é de aproximadamente 0,6 % comparativamente com 0,2 % em doentes tratados com placebo. Os diagnósticos descritos para os doentes com suspeita de acontecimentos do tipo DPI incluíram pneumonite, pneumonite por radiações, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia intersticial, doença pulmonar intersticial, bronquiolite obliterante, fibrose pulmonar, Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), alveolite e infiltração pulmonar. Os sintomas manifestaram-se num período de alguns dias a vários meses após o início do tratamento com Tarceva. Foi frequente a existência de factores de confusão ou contributivos, tais como o tratamento concomitante ou prévio com quimioterapia, radioterapia prévia, doença pré-existente do parênquima pulmonar, doença pulmonar metastizada ou infecções pulmonares.

Nos doentes que desenvolverem manifestações agudas de sintomas pulmonares inexplicáveis, novos e/ou progressivos, tais como dispneia, tosse e febre, a terapêutica com Tarceva deve ser interrompida até avaliação do diagnóstico. Os doentes tratados simultaneamente com erlotinib e gemcitabina devem ser monitorizados cuidadosamente para a possibilidade de desenvolverem toxicidade do tipo DPI. Se for diagnosticada DPI, o Tarceva deve ser descontinuado e deverá instituir-se o tratamento adequado, conforme necessário (ver secção 4.8).

Ocorreu diarreia em aproximadamente 50 % dos doentes em tratamento com Tarceva. A diarreia moderada a grave deverá ser tratada com por ex. loperamida. Em alguns casos pode ser necessária a diminuição da dose. Nos ensaios clínicos, as doses foram reduzidas em intervalos de 50 mg. Não foram estudadas reduções de dose em intervalos de 25 mg. Em caso de diarreia grave ou persistente, náuseas, anorexia ou vômitos associados a desidratação, a terapêutica com Tarceva deve ser interrompida e devem instituir-se as medidas adequadas ao controlo da desidratação (ver secção 4.8). Foram notificados raramente casos de hipocaliemia e insuficiência renal (incluindo casos fatais). Alguns casos foram secundários à desidratação grave, devido a diarreia, vômitos e/ou anorexia, enquanto outros foram confundidos pela quimioterapia concomitante. Em casos mais graves ou persistentes de diarreia ou casos que conduzam a desidratação, particularmente em grupos de doentes com factores de risco agravantes (medicação concomitante, sintomas ou doenças ou outras condições predisponentes, incluindo idade avançada), o tratamento com Tarceva deve ser interrompido e devem ser tomadas as medidas apropriadas para uma rehidratação intensa por via intravenosa. Adicionalmente, em doentes em risco de desidratação, a função renal e os electrólitos plasmáticos incluindo o potássio, devem ser monitorizados.

Durante a utilização de Tarceva foram notificados casos raros de insuficiência hepática (incluindo casos fatais). Factores de confundimento incluíram doença hepática pré-existente ou medicação hepatotóxica concomitante. Assim, nestes doentes, deve considerar-se a realização de testes periódicos da função hepática. A dose de Tarceva deve ser interrompida se as alterações da função hepática forem graves (ver secção 4.8). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com disfunção hepática grave.

Os doentes em tratamento com Tarceva apresentam maior risco de desenvolver perfuração gastrointestinal, a qual foi observada pouco frequentemente. Os doentes em tratamento concomitante com agentes anti-angiogénicos, corticosteróides, AINEs e/ou quimioterapia baseada em taxanos, ou que têm história prévia de ulceração péptica ou doença diverticular, apresentam um risco aumentado. Tarceva deve ser permanentemente descontinuado em doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal (ver secção 4.8).

Foram notificadas bolhas, vesículas e esfoliação da pele, incluindo casos muito raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica, que em alguns casos foram fatais (ver secção 4.8). O tratamento com Tarceva deve ser interrompido ou descontinuado se o doente desenvolver bolhas, vesículas ou esfoliação grave da pele.

Muito raramente foram notificados casos de perfuração da córnea ou ulceração durante o tratamento com Tarceva. Outras afecções oculares, incluindo crescimento anormal das pestanas, queratoconjuntivite seca ou queratite, foram observadas com o tratamento com Tarceva e são também factores de risco para perfuração/ulceração da córnea. A terapêutica com Tarceva deve ser interrompida ou descontinuada se o doente apresentar afecções oculares agudas/agravadas, tais como dor ocular (ver secção 4.8).

Os comprimidos contêm lactose, pelo que não deverão ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, insuficiência em lactase de Lapp ou má-absorção de glucose-galactose.

O erlotinib é caracterizado por uma diminuição na solubilidade para valores de pH superiores a 5. Fármacos que alterem o pH do tracto gastrointestinal superior, como os inibidores da bomba de protões, antagonistas H₂ e antiácidos, podem alterar a solubilidade do erlotinib e consequentemente a sua biodisponibilidade. Não é provável que o aumento da dose de Tarceva quando co-administrado com estes fármacos compense a perda de exposição. Deve evitar-se a associação de erlotinib com inibidores da bomba de protões. Desconhecem-se os efeitos da administração concomitante de erlotinib com antagonistas H₂ e antiácidos. No entanto, é provável uma biodisponibilidade reduzida. Assim, deve evitar-se a administração concomitante destas associações (ver secção 4.5). Caso a utilização de antiácidos seja considerada necessária durante o tratamento com Tarceva, estes devem ser administrados pelo menos 4 horas antes ou 2 horas após a dose diária de Tarceva.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção só foram realizados em adultos.

O erlotinib, *in vitro*, é um inibidor potente do CYP1A1, e um inibidor moderado do CYP3A4 e do CYP2C8, bem como um forte inibidor da glucuronidação por UGT1A1. Desconhece-se a relevância fisiológica da forte inibição do CYP1A1 devido à muito limitada expressão do CYP1A1 nos tecidos humanos.

Quando o erlotinib foi administrado em simultâneo com ciprofloxacina, um inibidor moderado do CYP1A2, a exposição ao erlotinib [AUC] aumentou significativamente em 39% enquanto que não houve alteração estatisticamente significativa da concentração máxima (C_{max}). Da mesma forma, a exposição ao metabolito activo aumentou em cerca de 60% e 48% para a AUC e C_{max} , respectivamente. A relevância clínica deste aumento não foi estabelecida. Quando a ciprofloxacina ou inibidores potentes do CYP1A2 (por ex. fluvoxamina) são associados com erlotinib, deve ter-se precaução. Caso se observem acontecimentos adversos relacionados com erlotinib, a dose de erlotinib pode ser reduzida.

O pré-tratamento ou a co-administração de Tarceva não alterou a *clearance* de substratos prototípicos do CYP3A4, midazolam e eritromicina, mas parece ter originado uma diminuição da biodisponibilidade oral do midazolam até 24%. Noutro ensaio clínico, o erlotinib revelou não afectar os parâmetros farmacocinéticos do paclitaxel, substrato do CYP3A4/2C8, administrado concomitantemente. Desta forma, são improváveis interacções significativas na *clearance* de outros substratos do CYP3A4.

A inibição da glucuronidação pode causar interacções com medicamentos que são substratos do UGT1A1 e eliminados exclusivamente por esta via. Os doentes com baixo nível de expressão de UGT1A1 ou distúrbios genéticos da glucuronidação (por exemplo doença de Gilbert) podem apresentar concentração sérica aumentada de bilirrubina e devem ser tratados com cuidado.

No ser humano, o erlotinib é metabolizado no fígado pelos citocromos hepáticos, essencialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP1A2. O metabolismo extra-hepático pelo CYP3A4 no intestino, pelo CYP1A1 no pulmão e pelo CYP1B1 no tecido tumoral, também contribui

potencialmente para a eliminação metabólica do erlotinib. Pode ocorrer interacção com substâncias activas que sejam metabolizadas por estes enzimas, ou que sejam seus inibidores ou indutores.

Os inibidores potentes da actividade do CYP3A4 diminuem o metabolismo do erlotinib e aumentam a sua concentração plasmática. Num ensaio clínico, a utilização concomitante do erlotinib com o cetoconazol (200 mg por via oral, duas vezes por dia, durante 5 dias), um inibidor potente do CYP3A4, resultou num aumento da exposição ao erlotinib (86 % na AUC e 69 % na C_{max}). Assim, deve ter-se cuidado ao associar o erlotinib com um inibidor potente do CYP3A4, como por exemplo antifúngicos do grupo dos azóis (i.e. cetoconazol, itraconazol, voriconazol), inibidores da protease, eritromicina ou claritromicina. Se necessário, a dose de erlotinib deve ser diminuída, especialmente se for observada toxicidade.

Os indutores potentes da actividade do CYP3A4 aumentam o metabolismo do erlotinib e diminuem significativamente a sua concentração plasmática. Num ensaio clínico, a utilização concomitante de erlotinib e de rifampicina (600 mg por via oral, uma vez por dia durante 7 dias), um indutor potente do CYP3A4, resultou numa diminuição de 69 % na mediana da AUC do erlotinib. A administração concomitante de rifampicina com uma dose única de 450 mg de Tarceva originou uma exposição média (AUC) ao erlotinib de 57,5%, em relação à obtida após a administração de uma dose única de 150 mg de Tarceva, na ausência de tratamento com rifampicina. Desta forma, deve evitar-se a administração concomitante de Tarceva com indutores do CYP3A4. Em doentes que necessitem de tratamento concomitante com Tarceva e um potente indutor do CYP3A4, como a rifampicina, deve considerar-se um aumento da dose para 300 mg e estes devem ser monitorizados cuidadosamente relativamente à sua segurança (incluindo funções renal e hepática e electrólitos séricos). Caso tolerem bem a medicação ao longo de mais de 2 semanas, pode considerar-se o aumento da dose para 450 mg, mantendo uma monitorização de segurança cuidadosa. Pode ainda ocorrer diminuição da exposição com outros indutores ex. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos ou hipericão (*Hypericum perforatum*). Deve ter-se cuidado ao usar estas substâncias activas em associação com o erlotinib. Sempre que possível, devem ser considerados tratamentos alternativos, que não tenham uma forte actividade indutora do CYP3A4.

No decurso dos ensaios clínicos registou-se aumento do Índice Internacional Normalizado (IIN) e episódios hemorrágicos, incluindo hemorragia gastrointestinal, alguns dos quais associados à administração concomitante de varfarina (ver secção 4.8) ou à administração concomitante de AINEs. Os doentes em tratamento com varfarina ou com outros anticoagulantes derivados da cumarina devem ser monitorizados regularmente relativamente a alterações no tempo de protrombina ou do IIN.

Os resultados de um estudo de interacção farmacocinética indicam uma redução significativa de 2,8; 1,5 e 9 vezes na AUC_{inf} , C_{max} e concentração plasmática às 24 horas, respectivamente, após a administração de Tarceva a fumadores, comparativamente a não fumadores (ver secção 5.2). Desta forma, os doentes que fumam devem ser encorajados a deixar de fumar, o mais cedo possível, antes de iniciarem o tratamento com Tarceva, caso contrário as concentrações plasmáticas de erlotinib são reduzidas. O efeito clínico de uma exposição menor não foi avaliado formalmente, mas é provável que seja clinicamente significativo.

O erlotinib é um substrato para o transportador de substâncias activas glicoproteína P. A administração concomitante de inibidores da glicoproteína P, ex. ciclosporina e verapamil podem conduzir a alterações da distribuição e/ou da eliminação do erlotinib. As consequências desta interacção, por ex. toxicidade para o SNC, não foram estabelecidas. Deve ter-se cuidado nestas situações.

O erlotinib é caracterizado por uma diminuição na solubilidade para valores de pH superiores a 5. Os fármacos que alterem o pH do tracto gastrointestinal superior podem modificar a solubilidade do erlotinib e consequentemente a sua biodisponibilidade. A administração simultânea de erlotinib e omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, diminuiu a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] em 46% e 61%, respectivamente. Não houve alteração do T_{max} ou da semi-vida. A administração concomitante de Tarceva com 300 mg de ranitidina, um antagonista do receptor H2, reduziu a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] em 33% e 54%, respectivamente. Não é provável que o aumento da dose de Tarceva, quando este é administrado em

simultâneo com estes fármacos, compense esta perda de exposição. No entanto, quando Tarceva é administrado de forma desfasada, 2 horas antes ou 10 horas após 150 mg de ranitidina 2 vezes por dia, a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] diminuíram em apenas 15% e 7%, respectivamente. Não foi estudado o efeito dos antiácidos na absorção de erlotinib, mas esta pode estar comprometida conduzindo a níveis plasmáticos inferiores. Em suma, deve evitar-se a associação de erlotinib com inibidores da bomba de prótons. Caso a utilização de antiácidos seja considerada necessária durante tratamento com Tarceva, estes devem ser administrados pelo menos 4 horas antes ou 2 horas após a dose diária de Tarceva. Ao considerar a utilização de ranitidina, esta deve ser feita de forma desfasada, isto é, Tarceva deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a administração de ranitidina.

Num estudo de Fase Ib, a gemcitabina não influenciou significativamente a farmacocinética do erlotinib; o erlotinib também não influenciou significativamente a farmacocinética da gemcitabina.

O erlotinib aumenta as concentrações de platina. Num estudo clínico, a utilização concomitante de erlotinib com carboplatina e paclitaxel originou um aumento de 10,6% na AUC₀₋₄₈ total da platina. Apesar de estatisticamente significativa, a magnitude desta diferença não é considerada clinicamente relevante. Na prática clínica outros factores podem contribuir para o aumento da exposição à carboplatina, como o compromisso renal. A carboplatina e o paclitaxel não tiveram efeitos significativos na farmacocinética do erlotinib.

A capecitabina pode aumentar as concentrações de erlotinib. Quando o erlotinib foi administrado em associação com a capecitabina, houve um aumento estatisticamente significativo na AUC do erlotinib e um aumento ligeiro da C_{max} comparativamente aos valores observados noutra estudo em que o erlotinib foi administrado em monoterapia. O erlotinib não teve efeitos significativos na farmacocinética da capecitabina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem estudos da utilização de erlotinib na mulher grávida. Os estudos realizados em animais revelaram a existência de alguma toxicidade a nível da reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. As mulheres em idade fértil devem ser advertidas a evitar uma gravidez durante o tratamento com Tarceva e deverão utilizar um método contraceptivo adequado durante o tratamento e até pelo menos 2 semanas após a sua conclusão. Em caso de gravidez, o tratamento só deverá prosseguir se o benefício potencial para a mãe for superior ao risco para o feto.

Desconhece-se se o erlotinib é excretado no leite humano. Face ao potencial perigo para o bebé, a mãe deve ser advertida a não amamentar durante o tratamento com Tarceva.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas; contudo o erlotinib não está associado a alterações das capacidades mentais.

4.8 Efeitos indesejáveis

Cancro do pulmão de células não pequenas (Tarceva administrado em monoterapia):

Num estudo aleatorizado em regime de dupla-ocultação (BR.21; Tarceva administrado como terapêutica de segunda linha) as reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente reportadas foram erupção cutânea (75 %) e diarreia (54 %). A maior parte destas reacções apresentaram gravidade de Grau 1/2 e foram controladas sem intervenção. Ocorreu erupção cutânea e diarreia de Grau 3/4 em 9 % e 6 %, respectivamente, dos doentes tratados com Tarceva, tendo resultado em abandono do estudo de 1 % dos doentes, em cada uma das circunstâncias. Foi necessária a diminuição da dose, devido à ocorrência de erupção cutânea e de diarreia, em 6 % e 1 % dos doentes, respectivamente. No estudo BR.21, a mediana do tempo decorrido até ao aparecimento de erupção cutânea foi de 8 dias, enquanto que para a diarreia foi de 12 dias.

Geralmente a erupção cutânea manifesta-se como uma erupção eritematosa e papulopostular ligeira a moderada, que poderá ocorrer ou piorar em áreas expostas ao sol. Para os doentes expostos ao sol poderá ser recomendável a utilização de roupa protectora e/ou de protector solar (por exemplo à base de filtros minerais).

Na tabela 1 estão resumidos, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do “National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria” (NCI-CTC), os acontecimentos adversos que ocorreram mais frequentemente ($\geq 3\%$) em doentes tratados com Tarceva do que em doentes pertencentes ao grupo tratado com placebo, no estudo principal BR.21, e em pelo menos 10% dos doentes pertencentes ao grupo tratado com Tarceva.

Tabela 1: RAMs muito frequentes no ensaio clínico BR.21

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
Total de doentes com qualquer acontecimento adverso	99	40	22	96	36	22
<i>Infecções e infestações</i>						
Infecção*	24	4	0	15	2	0
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Afecções oculares</i>						
Conjuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivite seca	12	0	0	3	0	0
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>						
Dispneia	41	17	11	35	15	11
Tosse	33	4	0	29	2	0
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia**	54	6	<1	18	<1	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatite	17	<1	0	3	0	0
Dor abdominal	11	2	<1	7	1	<1
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>						
Erupção cutânea***	75	8	<1	17	0	0
Prurido	13	<1	0	5	0	0
Pele seca	12	0	0	4	0	0
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>						
Fadiga	52	14	4	45	16	4

* Infecções graves, com ou sem neutropenia, incluíram pneumonia, sépsis e celulite

** Pode originar desidratação, hipocaliemia e insuficiência renal

*** Erupção cutânea incluiu dermatite acneiforme

Noutro estudo de Fase III aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo, o BO18192 (SATURN), Tarceva foi administrado como terapêutica de manutenção após quimioterapia de primeira linha. O SATURN foi realizado em 889 doentes com CPCNP, avançado, recorrente ou metastizado, após uma quimioterapia padrão com base em platina em primeira linha; não foram identificados novos sinais de segurança.

As RAMs mais frequentes observadas em doentes tratados com Tarceva no estudo BO18192 foram erupção cutânea e diarreia (de qualquer Grau, 49% e 20%, respectivamente), a maioria foi de Grau 1/2 de gravidade e não necessitou de tratamento. Ocorreu erupção cutânea e diarreia de Grau 3 em 6% e 2% dos doentes, respectivamente. Não foi observada erupção cutânea ou diarreia de Grau 4. A erupção cutânea e diarreia resultaram na descontinuação de Tarceva em 1% e <1% dos doentes, respectivamente. Foram necessárias alterações de dose (interrupções ou reduções) devido à erupção cutânea e diarreia em 8,3% e 3% dos doentes, respectivamente.

Cancro pancreático (Tarceva administrado concomitantemente com gemcitabina):

As reacções adversas mais frequentes no estudo principal PA.3 em doentes com cancro pancreático em tratamento com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina foram fadiga, erupção cutânea e diarreia. No grupo de Tarceva mais gemcitabina foram notificados casos de erupção cutânea de Grau 3/4, em 5% dos doentes, e diarreia em 5% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento da erupção cutânea e diarreia foi de 10 e 15 dias, respectivamente. Quer a erupção cutânea quer a diarreia implicaram a redução da dose em 2 % dos doentes e a interrupção do estudo em até 1 % dos doentes em tratamento com Tarceva mais gemcitabina.

Na tabela 2 estão resumidos, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do “National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria” (NCI-CTC), os acontecimentos adversos que ocorreram mais frequentemente ($\geq 3\%$) em doentes tratados com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina comparativamente aos doentes tratados com placebo mais gemcitabina, no estudo principal PA.3, e em pelo menos 10 % dos doentes pertencentes ao grupo tratado com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina.

Tabela 2: RAMs muito frequentes no ensaio clínico PA.3 (grupo 100 mg)

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
Total de doentes com qualquer acontecimento adverso	99	48	22	97	48	16
<i>Infecções e infestações</i>						
Infecção*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Diminuição do peso	39	2	0	29	<1	0
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>						
Depressão	19	2	0	14	<1	0
<i>Doenças do sistema nervoso</i>						
Cefaleia	15	<1	0	10	0	0
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>						
Tosse	16	0	0	11	0	0
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia**	48	5	<1	36	2	0
Estomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulência	13	0	0	9	<1	0
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</i>						
Erupção cutânea***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>						
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Fadiga	73	14	2	70	13	2
Arrepios	12	0	0	9	0	0

*Infecções graves, com ou sem neutropenia, incluíram pneumonia, sépsis e celulite

** Pode originar desidratação, hipocaliemia e insuficiência renal

*** Erupção cutânea incluiu dermatite acneiforme

Outras observações:

A avaliação de segurança de Tarceva baseia-se em dados de mais de 1200 doentes tratados com pelo menos uma dose de 150 mg de Tarceva em monoterapia e de mais de 300 doentes que receberam 100 mg ou 150 mg de Tarceva em associação com gemcitabina.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000) incluindo comunicações isoladas.

Observaram-se as reacções adversas abaixo descritas em doentes que fizeram tratamento com Tarceva administrado como fármaco único e em doentes que fizeram tratamento com Tarceva juntamente com quimioterapia.

As reacções adversas medicamentosas muito frequentes são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Reacções adversas medicamentosas cuja classe de frequência é diferente são resumidas em seguida.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: Hemorragia gastrointestinal. No decurso dos ensaios clínicos alguns casos foram associados à administração concomitante de varfarina (ver secção 4.5) ou à administração concomitante de AINs.

Pouco frequentes: Perfurações gastrointestinais.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Frequentes Alopecia.

Frequentes (no PA 3): Pele seca.

Frequentes: Paroniquia.

Pouco frequentes: Hirsutismo, alterações das sobrancelhas e unhas frágeis e soltas. *Pouco frequentes:* Reacções cutâneas ligeiras, tal como hiperpigmentação.

Muito raros: Casos sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica, em alguns casos fatais.

Afecções hepatobiliares:

Muito frequentes (PA.3)

Frequentes (BR 21): Alterações nos valores dos testes da função hepática (incluindo valores aumentados da alanina aminotransferase [ALT], da aspartato aminotransferase [AST] e da bilirrubina). Estas alterações foram quase sempre de natureza ligeira a moderada, transitórias ou associadas a metástases hepáticas.

Raros: Foram notificados casos raros de insuficiência hepática (incluindo casos fatais) durante a utilização de Tarceva. Factores de confundimento incluíram doença hepática pré-existente ou medicação hepatotóxica concomitante (ver secção 4.4)

Afecções oculares:

Frequentes: Queratite.

Frequentes: Conjuntivite no estudo PA.3.

Pouco frequentes: Alterações das pestanas (incluindo pestanas de crescimento interno, crescimento excessivo e espessamento das pestanas).

Muito raros: Ulcerações da córnea e perfurações.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequentes: Epistaxe.

Pouco frequentes: Doença pulmonar intersticial (DPI) grave, incluindo casos fatais, em doentes submetidos a tratamento com Tarceva para tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas ou outros tumores sólidos em estado avançado (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Foram toleradas doses únicas de Tarceva, por via oral, de até 1000 mg de erlotinib, administradas a indivíduos saudáveis, e de até 1600 mg em doentes com cancro. Doses repetidas, de 200 mg duas vezes por dia, em indivíduos saudáveis, foram fracamente toleradas depois de apenas alguns dias de tratamento. Com base nos dados obtidos nestes estudos, podem ocorrer acontecimentos adversos graves como diarreia, erupção cutânea e possivelmente actividade aumentada das aminotransferases hepáticas para doses superiores à dose recomendada. Em caso de suspeita de sobredosagem, deverá suspender-se o tratamento com Tarceva e instituir-se o tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antineoplásico, código ATC: L01XE03

O erlotinib é um inibidor da tirosina quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico/ receptor tipo 1 do factor de crescimento epidérmico humano (EGFR também conhecido como HER1). O erlotinib inibe fortemente a fosforilação intracelular do EGFR. O EGFR é expresso na superfície das células normais e das células tumorais. Em modelos não-clínicos, a inibição da fosfotirosina EGFR resulta em estase e/ou morte celular.

Cancro do pulmão de células não pequenas (Tarceva administrado em monoterapia):

Manutenção após primeira linha de quimioterapia:

A eficácia e a segurança de Tarceva em manutenção no CPCNP após primeira linha de quimioterapia foram demonstradas num ensaio aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo (BO18192, SATURN). Este estudo foi realizado em 889 doentes com CPCNP localmente avançado ou metastizado, sem progressão após 4 ciclos de quimioterapia baseada em dupletos de platina. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber Tarceva 150 mg ou placebo, oralmente, uma vez por dia, até progressão da doença. O objectivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) em todos os doentes e em doentes com um tumor EGFR IHC positivo. A demografia e características iniciais da doença foram adequadamente equilibradas entre os dois braços de tratamento. Doentes com PS ECOG >1 e com co-morbilidades hepáticas ou renais significativas não foram incluídos no estudo.

- Resultados na população ITT (intent-to-treat):

A análise primária da PFS em todos os doentes (n=889) demonstrou um *hazard ratio* (HR) (taxa de risco) da PFS de 0,71 (IC 95%; 0,62 a 0,82; p<0,0001) no grupo Tarceva relativamente ao grupo placebo. A PFS média foi de 22,4 semanas no grupo Tarceva comparativamente a 16,0 semanas no grupo placebo. Os resultados de PFS foram confirmados por uma revisão independente das imagens. Com erlotinib não foi evidente um efeito negativo nos dados de qualidade de vida comparativamente ao placebo.

Na população co-primária de doentes com tumores EGFR IHC positivos (n=621) foi observado um HR da PFS de 0,69 (IC 95%; 0,58 a 0,82; p < 0,0001). A média da PFS foi de 22,8 semanas no grupo Tarceva (com um intervalo de 0,1 a 78,9 semanas) comparativamente a 16,2 semanas no grupo placebo (com um intervalo de 0,1 a 88,1 semanas). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 6 meses foi de 27% e 16%, com Tarceva e placebo, respectivamente.

Relativamente ao objectivo secundário de sobrevivência global, o HR foi de 0,81 (IC 95%; 0,70 a 0,95; p=0,0088). A mediana de sobrevivência global foi de 12,0 meses no grupo Tarceva versus 11,0 meses no grupo placebo.

Doentes com mutações activadoras do EGFR obtiveram o maior benefício (n= 49, HR da PFS = 0,10; IC 95 %; 0,04 a 0,25; p<0,0001). Em doentes com tumores EGFR não mutados (n=388), o HR da PFS foi 0,78 (IC 95%; 0,63 a 0,96; p=0,0185) e o HR da sobrevivência global foi 0,77 (IC 95%; 0,61 a 0,97; p=0,0243).

- Doentes com Doença Estável após quimioterapia:

Doentes com doença estável (SD) (n=487) tiveram um HR da PFS de 0,68 (IC 95%; 0,56 a 0,83; p<0,0001); mediana de 12,1 semanas no grupo Tarceva e 11,3 semanas no grupo placebo) e um HR da sobrevivência global de 0,72 (IC 95%; 0,59 a 0,89; p= 0,0019; mediana de 11,9 meses no grupo Tarceva e 9,6 meses no grupo placebo).

O efeito na sobrevivência global foi explorado em diferentes sub-grupos de doentes com SD tratados com Tarceva. Tal não revelou diferenças qualitativas significativas entre doentes com carcinoma epidermóide (HR 0,67; IC 95%; 0,48-0,92) e adenocarcinoma (HR 0,76; IC 95%; 0,59-1,00) e entre doentes com mutações activadoras do EGFR (HR 0,48; IC 95%; 0,14-1,62) e sem mutações activadoras do EGFR (HR 0,65; IC 95%; 0,48-0,87).

Tratamento após falência de pelo menos um regime prévio de quimioterapia:

A eficácia e segurança do Tarceva como terapêutica de segunda/terceira linha foi demonstrada num ensaio clínico aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo (BR.21), em 731 doentes com cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos, numa proporção de 2:1 para receberem tratamento com 150 mg de Tarceva ou placebo, uma vez por dia por via oral. Os objectivos do ensaio incluíram a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão (PFS), a taxa de resposta, a duração da resposta, o tempo decorrido até agravamento dos sintomas relacionados com o cancro do pulmão (tosse, dispneia e dor) e a segurança. O objectivo principal foi a sobrevivência.

As características demográficas foram bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Cerca de dois terços dos doentes eram do sexo masculino e aproximadamente um terço apresentava uma capacidade de desempenho ECOG, antes do início do tratamento (*baseline*) de 2, enquanto 9 % apresentava uma capacidade de desempenho ECOG de 3. Noventa e três por cento e 92 % de todos os doentes pertencentes ao grupo tratado com Tarceva ou com placebo, respectivamente, tinham sido anteriormente submetidos a tratamento com um regime de quimioterapia que incluía compostos contendo platina e 36 % e 37 % dos doentes, respectivamente, tinham sido anteriormente submetidos a terapêutica com taxanos.

O valor ajustado da probabilidade de risco para morte no grupo tratado com Tarceva relativamente ao grupo placebo foi de 0,73 (IC 95%, 0,60 a 0,87) ($p=0,001$). A percentagem de doentes vivos ao fim de 12 meses foi de 31,2% e 21,5% para o grupo tratado com Tarceva e com placebo, respectivamente. A mediana da sobrevivência global foi de 6,7 meses no grupo tratado com Tarceva (IC 95 %, 5,5 a 7,8 meses) comparativamente com 4,7 meses no grupo placebo (IC 95 %, 4,1 a 6,3 meses).

O efeito na sobrevivência global foi explorado em diferentes subgrupos de doentes. O efeito de Tarceva na sobrevivência global foi semelhante em doentes com capacidade de desempenho (ECOG) inicial (*baseline*) de 2-3 (HR = 0,77, IC 0,6-1,0) ou 0-1 (HR = 0,73, 0,6-0,9), em doentes do sexo masculino (HR = 0,76, IC 0,6-0,9) ou do sexo feminino (HR = 0,80, IC 0,6-1,1), em doentes com idade <65 anos (HR = 0,75, IC 0,6-0,9) ou doentes idosos (HR = 0,79, IC 0,6-1,0), em doentes tratados com um regime anterior (HR = 0,76, IC 0,6-1,0) ou com mais de um regime anterior (HR = 0,75, IC 0,6-1,0), em doentes caucasianos (HR = 0,79, IC 0,6-1,0) ou asiáticos (HR = 0,61, IC 0,4-1,0), em doentes com adenocarcinoma (HR = 0,71, IC 0,6-0,9) ou carcinoma epidermóide (HR = 0,67, IC 0,5-0,9), mas não foi semelhante em doentes com outras histologias (HR = 1,04, IC 0,7-1,5), doentes com doença em estadio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,92, IC 0,7-1,2) ou <estadio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,65, IC 0,5-0,8). Os doentes que nunca fumaram tiveram um muito maior benefício com o erlotinib (HR sobrevivência = 0,42, IC 0,28-0,64) comparativamente com fumadores actuais ou ex-fumadores (HR = 0,87, IC 0,71-1,05).

Dos 45% de doentes com *status* de expressão do EGFR determinado, a probabilidade de risco foi de 0,68 (IC 0,49-0,94) para os doentes com tumores EGFR-positivos e de 0,93 (IC 0,63-1,36) para doentes com tumores EGFR-negativos (determinado por IHQ utilizando um kit EGFR pharmDx, EGFR negativo definido por coloração em menos de 10% das células tumorais). Para os restantes 55% de doentes cujo *status* de expressão do EGFR se desconhecia, a probabilidade de risco foi de 0,77 (IC 0,61-0,98).

A mediana da PFS foi de 9,7 semanas no grupo tratado com Tarceva (IC 95%, 8,4 a 12,4 semanas) comparativamente com 8,0 semanas no grupo tratado com placebo (IC 95%, 7,9 a 8,1 semanas).

A taxa de resposta objectiva, por RECIST, no grupo submetido a tratamento com Tarceva foi de 8,9 % (IC 95 %, 6,4 a 12,0 %).

Os primeiros 330 doentes foram avaliados centralmente (taxa de resposta 6,2%); 401 doentes foram avaliados pelo investigador (taxa de resposta 11,2%).

A mediana da duração da resposta foi de 34,3 semanas, variando entre 9,7 a 57,6 + semanas. A proporção de doentes que apresentaram uma resposta completa, uma resposta parcial ou doença estável foi de 44,0 % e 27,5 %, respectivamente, para os grupos tratados com Tarceva ou com placebo ($p = 0,004$).

Observaram-se ainda vantagens do Tarceva a nível da sobrevivência em doentes que não alcançaram uma resposta tumoral objectiva (por RECIST). Isto foi evidenciado por uma probabilidade de risco para ocorrência de morte de 0,82 (IC 95%, 0,68 a 0,99) entre os doentes cuja melhor resposta foi a estabilização da doença ou doença progressiva.

Tarceva resultou na melhoria dos sintomas ao prolongar significativamente o tempo decorrido até agravamento da tosse, da dispneia e da dor, quando comparado com o placebo.

Cancro pancreático (Tarceva administrado com gemcitabina no estudo PA.3):

A eficácia e segurança de Tarceva em associação com gemcitabina como tratamento em 1ª linha foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, em regime de dupla ocultação e controlado por placebo em doentes com cancro pancreático metastático, não ressecável, localmente avançado. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para receberem tratamento com Tarceva ou placebo, uma vez por dia, de uma forma contínua mais gemcitabina IV (1000 mg /m², Ciclo 1 – Dias 1, 8, 15, 22, 29, 36 e 43 de um ciclo de 8 semanas); Ciclo 2 e ciclos subsequentes – Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 4 semanas [dose e regime aprovados para o cancro pancreático, ver Resumo das Características da gemcitabina]. Tarceva ou placebo foram administrados oralmente, uma vez por dia, até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável. O objectivo primário foi a sobrevivência global.

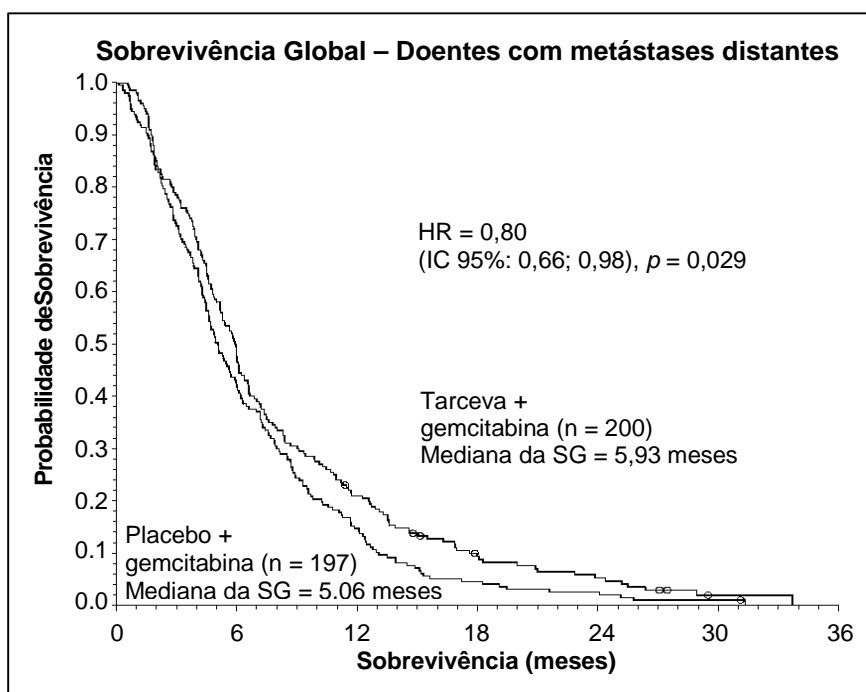
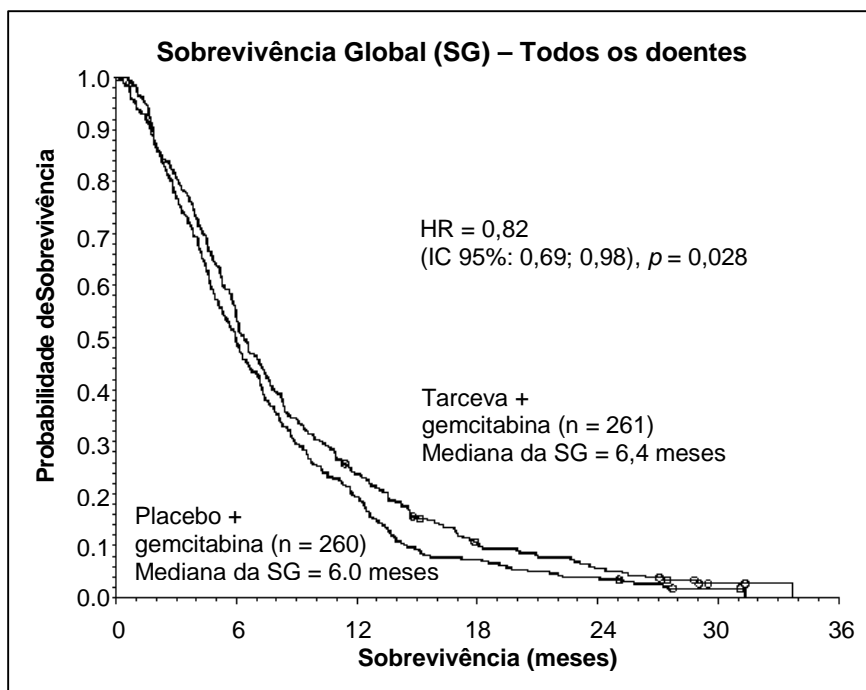
As características iniciais, demográficas e da doença, foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (100 mg de Tarceva mais gemcitabina ou placebo mais gemcitabina), exceptuando uma proporção ligeiramente superior de mulheres no braço de erlotinib/gemcitabina comparando com o braço de placebo/gemcitabina:

Início de estudo	Tarceva	Placebo
Mulheres	51%	44%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 0	31%	32%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 1	51%	51%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 2	17%	17%
Doença metastática no início do estudo	77%	76%

A sobrevivência foi avaliada na população “intenção de tratar”, com base na informação de sobrevivência obtida na fase de *follow-up*. Os resultados são apresentados na tabela seguinte (os resultados para o grupo de doentes com doença metastática ou localmente avançada provêm de uma análise exploratória de subgrupos).

Resultado	Tarceva (meses)	Placebo (meses)	Δ (meses)	IC de Δ	HR*	IC de HR	Valor de p
População geral							
Mediana da Sobrevivência Global	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Média da Sobrevivência global	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
População com doença metastática							
Mediana da Sobrevivência Global	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Média da Sobrevivência global	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
População com doença localmente avançada							
Mediana da Sobrevivência Global	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Média da Sobrevivência global	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			

* Hazard Ratio (taxa de risco)



Numa análise *post-doc* doentes com situação clínica favorável no início do estudo (baixa intensidade de dor, bom QoL e boa capacidade de desempenho) podem ter maior benefício com Tarceva. O benefício advém principalmente de um baixo valor na escala de dor.

Numa análise *post-doc* doentes tratados com Tarceva que desenvolveram erupção cutânea apresentaram uma sobrevivência global maior comparativamente com doentes que não desenvolveram erupção cutânea (mediana da sobrevivência global de 7,2 meses vs 5 meses, HR 0,61). 90 % dos doentes tratados com Tarceva desenvolveram erupção cutânea nos primeiros 44 dias. O tempo mediano até ao aparecimento da erupção cutânea foi de 10 dias.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: Após administração oral, a concentração plasmática máxima do erlotinib é alcançada em aproximadamente 4 horas. Um estudo realizado em voluntários saudáveis forneceu uma estimativa de 59 % para o valor da biodisponibilidade absoluta. A exposição após uma dose oral pode ser aumentada pela presença de alimentos.

Distribuição: O erlotinib possui um volume de distribuição aparente médio de 232 l e distribui-se nos tecidos tumorais no ser humano. Num estudo de 4 doentes (3 com cancro do pulmão de células não pequenas e 1 com cancro da laringe) submetidos a tratamento com doses diárias de 150 mg de Tarceva por via oral, as amostras de tumor obtidas por excisão cirúrgica realizada no dia 9 do tratamento, revelaram concentrações médias de erlotinib no tumor de cerca de 1,185 ng/g de tecido. Isto corresponde a uma média global de 63 % (entre 5-161 %) da concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio. Os principais metabolitos activos estavam presentes no tumor em concentrações médias de 160 ng/g de tecido, o que corresponde a uma média global de 113 % (entre 88-130 %) da concentração plasmática máxima observada no estado de equilíbrio. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95 %. O erlotinib liga-se à albumina sérica e à alfa-1 glicoproteína ácida.

Metabolismo: No ser humano, o erlotinib é metabolizado no fígado pelos citocromos hepáticos, especialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP1A2. O metabolismo extra-hepático pelo CYP3A4 no intestino, pelo CYP1A1 no pulmão e pelo 1B1 no tecido tumoral, contribui potencialmente para a depuração metabólica do erlotinib.

Estão identificadas 3 grandes vias metabólicas: 1) a O-desmetilação de uma das cadeias laterais ou de ambas, seguida da oxidação nos respectivos ácidos carboxílicos; 2) a oxidação da fracção acetileno seguida pela hidrólise no ácido aril-carboxílico; e 3) a hidroxilação aromática da fracção fenilacetileno. Os principais metabolitos do erlotinib, OSI-420 e OSI-413, produzidos por O-desmetilação de uma das cadeias laterais demonstraram potência comparável à do erlotinib nos ensaios não-clínicos *in vitro* e nos modelos tumorais *in vivo*. Estão presentes no plasma em níveis <10 % do erlotinib e revelam parâmetros farmacocinéticos semelhantes aos do erlotinib.

Eliminação: O erlotinib é excretado predominantemente sob a forma de metabolitos nas fezes (>90 %), e só uma pequena parte (aproximadamente 9 %) de uma dose oral, é eliminada através do rim. Menos de 2 % da dose administrada por via oral é excretada sob a forma de composto original. Uma análise farmacocinética populacional, em 591 doentes tratados com Tarceva em monoterapia, mostra uma depuração aparente média de 4,47 l/hora, com uma semi-vida média de 36,2 horas. Por conseguinte, espera-se que o tempo para atingir a concentração plasmática no estado de equilíbrio seja aproximadamente 7-8 dias.

Farmacocinética em populações especiais:

Com base numa análise farmacocinética populacional, não se observou relação clinicamente significativa entre a depuração aparente esperada e a idade dos doentes, o seu peso, sexo e raça. Os factores atribuíveis ao doente e que se relacionaram com a farmacocinética do erlotinib foram a bilirrubina sérica total, a alfa-1 glicoproteína ácida e o tabagismo. Concentrações séricas aumentadas de bilirrubina total e de alfa-1 glicoproteína ácida foram associadas a uma depuração de erlotinib reduzida. Não é clara a relevância clínica destas diferenças. No entanto, os fumadores apresentaram uma taxa de depuração de erlotinib aumentada. Este facto foi confirmado num estudo farmacocinético realizado em indivíduos saudáveis, não fumadores e fumadores de cigarros, que receberam uma única dose oral de 150 mg de erlotinib. A mediana geométrica da C_{max} foi de 1056 ng/ml nos não fumadores e 689 ng/ml nos fumadores, com um rácio mediano dos fumadores para os não fumadores de 65,2% (IC 95 %: 44,3 a 95,9; $p = 0,031$). A mediana geométrica da AUC_{0-inf} foi 18726 ng•h/ml nos não fumadores e 6718 ng•h/ml nos fumadores, com um rácio mediano de 35,9 % (IC 95 %: 23,7 a 54,3; $p < 0,0001$). A mediana geométrica da C_{24h} foi 288 ng/ml nos não fumadores e 34,8 ng/ml nos fumadores, com um ratio mediano de 12,1 % (95 % IC: 4,82 a 30,2; $p = 0,0001$).

No estudo principal de Fase III no CPCNP, os fumadores atingiram concentrações plasmáticas de erlotinib no estado estacionário de 0,65 µg/ml (n=16), aproximadamente 2 vezes menor que os

ex-fumadores ou doentes que nunca fumaram (1,28 µg/ml, n=108). Este efeito foi acompanhado por um aumento de 24% na depuração plasmática aparente de erlotinib. Num estudo de fase I, com aumento gradual de dose, em doentes fumadores com CPCNP, a análise farmacocinética no estado estacionário indicou um aumento proporcional à dose na exposição ao erlotinib quando a dose de Tarceva foi aumentada de 150 mg para uma dose máxima tolerada de 300 mg. Neste estudo, com uma dose de 300 mg em fumadores, a concentração plasmática no estado estacionário foi de 1,22 µg/ml (n=17).

Com base nos resultados de estudos de farmacocinética, os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar quando em tratamento com Tarceva, pois caso contrário, as concentrações plasmáticas podem estar reduzidas.

Com base na análise farmacocinética populacional, a presença de opióides parece aumentar a exposição em cerca de 11%.

Realizou-se uma segunda análise farmacocinética populacional que incluía informação do erlotinib referente a 204 doentes com cancro pancreático, que receberam erlotinib mais gemcitabina. Esta análise demonstrou que as co-variáveis que afectam a depuração do erlotinib nos doentes incluídos no estudo pancreático foram muito semelhantes às observadas na análise farmacocinética anterior referente a apenas um fármaco. Não foram identificados novos efeitos decorrentes de co-variáveis. A administração concomitante da gemcitabina não afectou a depuração plasmática do erlotinib.

Não se realizaram estudos específicos em doentes pediátricos ou idosos.

Compromisso hepático: O erlotinib é eliminado essencialmente através do fígado. Em doentes com tumores sólidos e insuficiência hepática moderada (pontuação Child-Pugh 7-9), a média geométrica da AUC_{0-t} de erlotinib e a C_{max} foram de 27000 ng•h/ml e 805 ng/ml, respectivamente, em comparação com 29300 ng•h/ml e 1090 ng/ml em doentes com função hepática normal, incluindo doentes com carcinoma hepatocelular primário ou metástases hepáticas. Embora a C_{max} tenha sido estatisticamente menor nos doentes com insuficiência hepática moderada, esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Não existem dados disponíveis relativos à influência da disfunção hepática grave na farmacocinética do erlotinib. Na análise farmacocinética populacional, concentrações plasmáticas aumentadas de bilirrubina total foram associadas a uma menor velocidade de eliminação do erlotinib.

Compromisso renal: O erlotinib e os seus metabolitos não são excretados de forma significativa pelo rim, uma vez que menos de 9 % de uma dose única é excretada na urina. Na análise farmacocinética populacional, não se observou relação clinicamente significativa entre a depuração do erlotinib e a depuração da creatinina, no entanto não existem dados disponíveis para doentes com depuração da creatinina <15 ml/min.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos da administração prolongada, observados em pelo menos uma espécie animal ou pelo menos num dos estudos, incluíram efeitos na córnea (atrofia, ulceração), na pele (degeneração folicular e inflamação, vermelhidão e alopecia), no ovário (atrofia), no fígado (necrose hepática), no rim (necrose papilar renal e dilatação tubular) e no tracto gastrointestinal (atraso no esvaziamento gástrico e diarreia). A contagem de eritrócitos diminuiu e a dos leucócitos, especialmente a dos neutrófilos, aumentou. Observou-se aumento, relacionado com o tratamento, nas ALT, AST e bilirrubina. Estes efeitos observaram-se para níveis de exposição ao fármaco bastante inferiores aos valores de exposição clinicamente relevantes.

Tendo em conta o mecanismo de acção, o erlotinib tem potencial para se comportar como teratogénico. Os dados obtidos a partir dos testes de toxicologia reprodutiva, no rato e no coelho, em doses próximas da dose máxima tolerada e/ou de doses tóxicas para a mãe, mostraram a existência de toxicidade reprodutiva (embriotoxicidade no rato, reabsorção embrionária e fetotoxicidade no coelho) e a nível do desenvolvimento (diminuição do crescimento e da sobrevivência no rato), mas o fármaco

não foi teratogénico nem afectou a fertilidade. Estes efeitos foram observados para níveis de exposição clinicamente relevantes.

O erlotinib apresentou um resultado negativo nos estudos convencionais de genotoxicidade. Não se realizaram estudos de carcinogenicidade.

Observou-se uma ligeira reacção de fototoxicidade cutânea no rato após radiação UV.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Carboximetilamido sódico Tipo A
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio (E470 b)

Revestimento do comprimido:

Hidroxipropilcelulose (E463)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Hipromelose (E464)

Tinta de impressão amarela:

Goma laca (E904)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC selado com película de alumínio com 30 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City

AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/311/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

19 Setembro 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 100 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tarceva 100 mg

Um comprimido revestido por película contém 100 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos brancos a amarelados, redondos, biconvexos, com ‘Tarceva 100’ e logo impresso em cinzento numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP):

Tarceva em monoterapia está indicado no tratamento de manutenção de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastizado, com doença estável, após 4 ciclos de uma primeira linha de quimioterapia baseada em platina.

Tarceva está também indicado no tratamento de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia.

Ao prescrever Tarceva devem ser tidos em consideração os factores associados a sobrevivência prolongada.

Em doentes com tumores EGFR-negativos, o tratamento não demonstrou benefício de sobrevivência ou outros efeitos clinicamente relevantes (ver secção 5.1).

Cancro pancreático:

Tarceva em associação com gemcitabina está indicado no tratamento de doentes com cancro pancreático metastático.

Ao prescrever Tarceva devem tomar-se em consideração os factores associados ao aumento da sobrevivência (ver secção 4.2 e 5.1).

Em doentes com doença localmente avançada, não foi demonstrada vantagem em termos de sobrevivência.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tarceva deve ser supervisionado por um médico experiente na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Cancro do pulmão de células não pequenas:

A dose diária recomendada de Tarceva é de 150 mg, administrados pelo menos uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos.

Cancro pancreático:

A dose diária recomendada de Tarceva é de 100 mg administrados pelo menos 1 hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos, em associação com gemcitabina (ver Resumo das Características da gemcitabina na indicação cancro pancreático).

Deve reavaliar-se a continuação do tratamento com Tarceva nos doentes que não desenvolvem erupção cutânea durante as primeiras 4-8 semanas de tratamento (ver secção 5.1).

Se for necessário o ajuste da dose, esta deverá ser diminuída em 50 mg de cada vez (ver secção 4.4). Tarceva encontra-se disponível em dosagens de 25 mg, 100 mg e 150 mg.

A utilização concomitante com substratos ou moduladores do CYP3A4 pode necessitar de ajuste da dose (ver secção 4.5).

Compromisso hepático: O erlotinib é eliminado por metabolismo hepático e excreção biliar. Embora a exposição ao erlotinib tenha sido semelhante em doentes com compromisso hepático moderado (pontuação Child-Pugh 7-9) comparativamente a doentes com função hepática normal, deve ter-se cuidado ao administrar Tarceva a doentes com compromisso hepático. Deve considerar-se a redução de dose ou a interrupção de Tarceva se ocorrerem reacções adversas graves. Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com disfunção hepática grave (AST/SGOT e ALT/SGPT > 5 x LSN). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal: Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com compromisso renal (concentração sérica da creatinina > 1,5 vezes o limite superior normal). Com base nos dados de farmacocinética, não parece ser necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com compromisso renal grave.

Uso em pediatria: Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com idade inferior a 18 anos. Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes pediátricos.

Fumadores: O tabaco demonstrou reduzir a exposição ao erlotinib em 50-60%. Em doentes com CPCNP que fumam cigarros a dose máxima tolerada de Tarceva foi de 300 mg. Não foi estabelecida a eficácia e a segurança a longo prazo de uma dose maior que as doses iniciais recomendadas em doentes que continuam a fumar cigarros (ver secções 4.5 e 5.2). Assim, os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar, uma vez que as concentrações plasmáticas de erlotinib nos fumadores são reduzidas, comparativamente aos não fumadores.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade grave ao erlotinib ou a qualquer um dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os indutores potentes do CYP3A4 podem diminuir a eficácia de erlotinib enquanto que os inibidores potentes do CYP3A4 podem conduzir ao aumento da toxicidade. Deve evitar-se o tratamento concomitante com este tipo de fármacos (ver secção 4.5).

Os doentes fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar, uma vez que as concentrações plasmáticas de erlotinib nos fumadores são menores, comparativamente às dos não fumadores. É provável que o nível de redução das concentrações seja clinicamente significativo (ver secção 4.5).

Foram notificados casos de acontecimentos do tipo doença pulmonar intersticial (DPI), pouco frequentes, incluindo casos fatais, em doentes submetidos a terapêutica com Tarceva para tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas, cancro pancreático ou outros tumores sólidos em estado avançado. No estudo principal BR.21, no cancro do pulmão de células não pequenas, a incidência de acontecimentos do tipo DPI (0,8 %) foi a mesma nos grupos tratados com placebo ou com Tarceva. No estudo do cancro pancreático, em associação com gemcitabina, a incidência de acontecimentos do

tipo DPI foi de 2,5 % no grupo de Tarceva mais gemcitabina *versus* 0,4 % no grupo tratado com placebo mais gemcitabina. A incidência global em doentes tratados com Tarceva, na totalidade dos estudos (incluindo estudos não controlados e estudos com tratamento concomitante com quimioterapia), é de aproximadamente 0,6 % comparativamente com 0,2 % em doentes tratados com placebo. Os diagnósticos descritos para os doentes com suspeita de acontecimentos do tipo DPI incluíram pneumonite, pneumonite por radiações, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia intersticial, doença pulmonar intersticial, bronquiolite obliterante, fibrose pulmonar, Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), alveolite e infiltração pulmonar. Os sintomas manifestaram-se num período de alguns dias a vários meses após o início do tratamento com Tarceva. Foi frequente a existência de factores de confusão ou contributivos, tais como o tratamento concomitante ou prévio com quimioterapia, radioterapia prévia, doença pré-existente do parênquima pulmonar, doença pulmonar metastizada ou infecções pulmonares.

Nos doentes que desenvolverem manifestações agudas de sintomas pulmonares inexplicáveis, novos e/ou progressivos, tais como dispneia, tosse e febre, a terapêutica com Tarceva deve ser interrompida até avaliação do diagnóstico. Os doentes tratados simultaneamente com erlotinib e gemcitabina devem ser monitorizados cuidadosamente para a possibilidade de desenvolverem toxicidade do tipo DPI. Se for diagnosticada DPI, o Tarceva deve ser descontinuado e deverá instituir-se o tratamento adequado, conforme necessário (ver secção 4.8).

Ocorreu diarreia em aproximadamente 50 % dos doentes em tratamento com Tarceva. A diarreia moderada a grave deverá ser tratada com por ex. loperamida. Em alguns casos pode ser necessária a diminuição da dose. Nos ensaios clínicos, as doses foram reduzidas em intervalos de 50 mg. Não foram estudadas reduções de dose em intervalos de 25 mg. Em caso de diarreia grave ou persistente, náuseas, anorexia ou vômitos associados a desidratação, a terapêutica com Tarceva deve ser interrompida e devem instituir-se as medidas adequadas ao controlo da desidratação (ver secção 4.8). Foram notificados raramente casos de hipocaliemia e insuficiência renal (incluindo casos fatais). Alguns casos foram secundários à desidratação grave, devido a diarreia, vômitos e/ou anorexia, enquanto outros foram confundidos pela quimioterapia concomitante. Em casos mais graves ou persistentes de diarreia ou casos que conduzam a desidratação, particularmente em grupos de doentes com factores de risco agravantes (medicação concomitante, sintomas ou doenças ou outras condições predisponentes, incluindo idade avançada), o tratamento com Tarceva deve ser interrompido e devem ser tomadas as medidas apropriadas para uma rehidratação intensa por via intravenosa. Adicionalmente, em doentes em risco de desidratação, a função renal e os electrólitos plasmáticos incluindo o potássio, devem ser monitorizados.

Durante a utilização de Tarceva foram notificados casos raros de insuficiência hepática (incluindo casos fatais). Factores de confundimento incluíram doença hepática pré-existente ou medicação hepatotóxica concomitante. Assim, nestes doentes, deve considerar-se a realização de testes periódicos da função hepática. A dose de Tarceva deve ser interrompida se as alterações da função hepática forem graves (ver secção 4.8). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com disfunção hepática grave.

Os doentes em tratamento com Tarceva apresentam maior risco de desenvolver perfuração gastrointestinal, a qual foi observada pouco frequentemente. Os doentes em tratamento concomitante com agentes anti-angiogénicos, corticosteróides, AINEs e/ou quimioterapia baseada em taxanos, ou que têm história prévia de ulceração péptica ou doença diverticular, apresentam um risco aumentado. Tarceva deve ser permanentemente descontinuado em doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal (ver secção 4.8).

Foram notificadas bolhas, vesículas e esfoliação da pele, incluindo casos muito raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica, que em alguns casos foram fatais (ver secção 4.8). O tratamento com Tarceva deve ser interrompido ou descontinuado se o doente desenvolver bolhas, vesículas ou esfoliação grave da pele.

Muito raramente foram notificados casos de perfuração da córnea ou ulceração durante o tratamento com Tarceva. Outras afecções oculares, incluindo crescimento anormal das pestanas,

queratoconjuntivite seca ou queratite, foram observadas com o tratamento com Tarceva e são também factores de risco para perfuração/ulceração da córnea. A terapêutica com Tarceva deve ser interrompida ou descontinuada se o doente apresentar afecções oculares agudas/agravadas, tais como dor ocular (ver secção 4.8).

Os comprimidos contêm lactose, pelo que não deverão ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, insuficiência em lactase de Lapp ou má-absorção de glucose-galactose.

O erlotinib é caracterizado por uma diminuição na solubilidade para valores de pH superiores a 5. Fármacos que alterem o pH do tracto gastrointestinal superior, como os inibidores da bomba de prótons, antagonistas H₂ e antiácidos, podem alterar a solubilidade do erlotinib e consequentemente a sua biodisponibilidade. Não é provável que o aumento da dose de Tarceva quando co-administrado com estes fármacos compense a perda de exposição. Deve evitar-se a associação de erlotinib com inibidores da bomba de prótons. Desconhecem-se os efeitos da administração concomitante de erlotinib com antagonistas H₂ e antiácidos. No entanto, é provável uma biodisponibilidade reduzida. Assim, deve evitar-se a administração concomitante destas associações (ver secção 4.5). Caso a utilização de antiácidos seja considerada necessária durante o tratamento com Tarceva, estes devem ser administrados pelo menos 4 horas antes ou 2 horas após a dose diária de Tarceva.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção só foram realizados em adultos.

O erlotinib, *in vitro*, é um inibidor potente do CYP1A1, e um inibidor moderado do CYP3A4 e do CYP2C8, bem como um forte inibidor da glucuronidação por UGT1A1. Desconhece-se a relevância fisiológica da forte inibição do CYP1A1 devido à muito limitada expressão do CYP1A1 nos tecidos humanos.

Quando o erlotinib foi administrado em simultâneo com ciprofloxacina, um inibidor moderado do CYP1A2, a exposição ao erlotinib [AUC] aumentou significativamente em 39% enquanto que não houve alteração estatisticamente significativa da concentração máxima (C_{max}). Da mesma forma, a exposição ao metabolito activo aumentou em cerca de 60% e 48% para a AUC e C_{max}, respectivamente. A relevância clínica deste aumento não foi estabelecida. Quando a ciprofloxacina ou inibidores potentes do CYP1A2 (por ex. fluvoxamina) são associados com erlotinib, deve ter-se precaução. Caso se observem acontecimentos adversos relacionados com erlotinib, a dose de erlotinib pode ser reduzida.

O pré-tratamento ou a co-administração de Tarceva não alterou a *clearance* de substratos prototípicos do CYP3A4, midazolam e eritromicina, mas parece ter originado uma diminuição da biodisponibilidade oral do midazolam até 24%. Noutro ensaio clínico, o erlotinib revelou não afectar os parâmetros farmacocinéticos do paclitaxel, substrato do CYP3A4/2C8, administrado concomitantemente. Desta forma, são improváveis interacções significativas na *clearance* de outros substratos do CYP3A4.

A inibição da glucuronidação pode causar interacções com medicamentos que são substratos do UGT1A1 e eliminados exclusivamente por esta via. Os doentes com baixo nível de expressão de UGT1A1 ou distúrbios genéticos da glucuronidação (por exemplo doença de Gilbert) podem apresentar concentração sérica aumentada de bilirrubina e devem ser tratados com cuidado.

No ser humano, o erlotinib é metabolizado no fígado pelos citocromos hepáticos, essencialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP1A2. O metabolismo extra-hepático pelo CYP3A4 no intestino, pelo CYP1A1 no pulmão e pelo CYP1B1 no tecido tumoral, também contribui potencialmente para a eliminação metabólica do erlotinib. Pode ocorrer interacção com substâncias activas que sejam metabolizadas por estas enzimas, ou que sejam seus inibidores ou indutores.

Os inibidores potentes da actividade do CYP3A4 diminuem o metabolismo do erlotinib e aumentam a sua concentração plasmática. Num ensaio clínico, a utilização concomitante do erlotinib com o cetoconazol (200 mg por via oral, duas vezes por dia, durante 5 dias), um inibidor potente do CYP3A4, resultou num aumento da exposição ao erlotinib (86 % na AUC e 69 % na C_{max}). Assim, deve ter-se cuidado ao associar o erlotinib com um inibidor potente do CYP3A4, como por exemplo antifúngicos do grupo dos azóis (i.e. cetoconazol, itraconazol, voriconazol), inibidores da protease, eritromicina ou claritromicina. Se necessário, a dose de erlotinib deve ser diminuída, especialmente se for observada toxicidade.

Os indutores potentes da actividade do CYP3A4 aumentam o metabolismo do erlotinib e diminuem significativamente a sua concentração plasmática. Num ensaio clínico, a utilização concomitante de erlotinib e de rifampicina (600 mg por via oral, uma vez por dia durante 7 dias), um indutor potente do CYP3A4, resultou numa diminuição de 69 % na mediana da AUC do erlotinib. A administração concomitante de rifampicina com uma dose única de 450 mg de Tarceva originou uma exposição média (AUC) ao erlotinib de 57,5%, em relação à obtida após a administração de uma dose única de 150 mg de Tarceva, na ausência de tratamento com rifampicina. Desta forma, deve evitar-se a administração concomitante de Tarceva com indutores do CYP3A4. Em doentes que necessitem de tratamento concomitante com Tarceva e um potente indutor do CYP3A4, como a rifampicina, deve considerar-se um aumento da dose para 300 mg e estes devem ser monitorizados cuidadosamente relativamente à sua segurança (incluindo funções renal e hepática e electrólitos séricos). Caso tolerem bem a medicação ao longo de mais de 2 semanas, pode considerar-se o aumento da dose para 450 mg, mantendo uma monitorização de segurança cuidadosa. Pode ainda ocorrer diminuição da exposição com outros indutores ex. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos ou hipericão (*Hypericum perforatum*). Deve ter-se cuidado ao usar estas substâncias activas em associação com o erlotinib. Sempre que possível, devem ser considerados tratamentos alternativos, que não tenham uma forte actividade indutora do CYP3A4.

No decurso dos ensaios clínicos registou-se aumento do Índice Internacional Normalizado (IIN) e episódios hemorrágicos, incluindo hemorragia gastrointestinal, alguns dos quais associados à administração concomitante de varfarina (ver secção 4.8) ou à administração concomitante de AINEs. Os doentes em tratamento com varfarina ou com outros anticoagulantes derivados da cumarina devem ser monitorizados regularmente relativamente a alterações no tempo de protrombina ou do IIN.

Os resultados de um estudo de interacção farmacocinética indicam uma redução significativa de 2,8; 1,5 e 9 vezes na AUC_{inf} , C_{max} e concentração plasmática às 24 horas, respectivamente, após a administração de Tarceva a fumadores, comparativamente a não fumadores (ver secção 5.2). Desta forma, os doentes que fumam devem ser encorajados a deixar de fumar, o mais cedo possível, antes de iniciarem o tratamento com Tarceva, caso contrário as concentrações plasmáticas de erlotinib são reduzidas. O efeito clínico de uma exposição menor não foi avaliado formalmente, mas é provável que seja clinicamente significativo.

O erlotinib é um substrato para o transportador de substâncias activas glicoproteína P. A administração concomitante de inibidores da glicoproteína P, ex. ciclosporina e verapamil podem conduzir a alterações da distribuição e/ou da eliminação do erlotinib. As consequências desta interacção, por ex. toxicidade para o SNC, não foram estabelecidas. Deve ter-se cuidado nestas situações.

O erlotinib é caracterizado por uma diminuição na solubilidade para valores de pH superiores a 5. Os fármacos que alterem o pH do tracto gastrointestinal superior podem modificar a solubilidade do erlotinib e consequentemente a sua biodisponibilidade. A administração simultânea de erlotinib e omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, diminuiu a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] em 46% e 61%, respectivamente. Não houve alteração do T_{max} ou da semi-vida. A administração concomitante de Tarceva com 300 mg de ranitidina, um antagonista do receptor H2, reduziu a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] em 33% e 54%, respectivamente. Não é provável que o aumento da dose de Tarceva, quando este é administrado em simultâneo com estes fármacos, compense esta perda de exposição. No entanto, quando Tarceva é administrado de forma desfasada, 2 horas antes ou 10 horas após 150 mg de ranitidina 2 vezes por dia, a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] diminuíram em apenas 15% e 7%,

respectivamente. Não foi estudado o efeito dos antiácidos na absorção de erlotinib, mas esta pode estar comprometida conduzindo a níveis plasmáticos inferiores. Em suma, deve evitar-se a associação de erlotinib com inibidores da bomba de prótons. Caso a utilização de antiácidos seja considerada necessária durante tratamento com Tarceva, estes devem ser administrados pelo menos 4 horas antes ou 2 horas após a dose diária de Tarceva. Ao considerar a utilização de ranitidina, esta deve ser feita de forma desfasada, isto é, Tarceva deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a administração de ranitidina.

Num estudo de Fase Ib, a gemcitabina não influenciou significativamente a farmacocinética do erlotinib; o erlotinib também não influenciou significativamente a farmacocinética da gemcitabina.

O erlotinib aumenta as concentrações de platina. Num estudo clínico, a utilização concomitante de erlotinib com carboplatina e paclitaxel originou um aumento de 10,6% na AUC₀₋₄₈ total da platina. Apesar de estatisticamente significativa, a magnitude desta diferença não é considerada clinicamente relevante. Na prática clínica outros factores podem contribuir para o aumento da exposição à carboplatina, como o compromisso renal. A carboplatina e o paclitaxel não tiveram efeitos significativos na farmacocinética do erlotinib.

A capecitabina pode aumentar as concentrações de erlotinib. Quando o erlotinib foi administrado em associação com a capecitabina, houve um aumento estatisticamente significativo na AUC do erlotinib e um aumento ligeiro da C_{max} comparativamente aos valores observados noutro estudo em que o erlotinib foi administrado em monoterapia. O erlotinib não teve efeitos significativos na farmacocinética da capecitabina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem estudos da utilização de erlotinib na mulher grávida. Os estudos realizados em animais revelaram a existência de alguma toxicidade a nível da reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. As mulheres em idade fértil devem ser advertidas a evitar uma gravidez durante o tratamento com Tarceva e deverão utilizar um método contraceptivo adequado durante o tratamento e até pelo menos 2 semanas após a sua conclusão. Em caso de gravidez, o tratamento só deverá prosseguir se o benefício potencial para a mãe for superior ao risco para o feto.

Desconhece-se se o erlotinib é excretado no leite humano. Face ao potencial perigo para o bebé, a mãe deve ser advertida a não amamentar durante o tratamento com Tarceva.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas; contudo o erlotinib não está associado a alterações das capacidades mentais.

4.8 Efeitos indesejáveis

Cancro do pulmão de células não pequenas (Tarceva administrado em monoterapia):

Num estudo aleatorizado em regime de dupla-ocultação (BR.21; Tarceva administrado como terapêutica de segunda linha) as reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente reportadas foram erupção cutânea (75 %) e diarreia (54 %). A maior parte destas reacções apresentaram gravidade de Grau 1/2 e foram controladas sem intervenção. Ocorreu erupção cutânea e diarreia de Grau 3/4 em 9 % e 6 %, respectivamente, dos doentes tratados com Tarceva, tendo resultado em abandono do estudo de 1 % dos doentes, em cada uma das circunstâncias. Foi necessária a diminuição da dose, devido à ocorrência de erupção cutânea e de diarreia, em 6 % e 1 % dos doentes, respectivamente. No estudo BR.21, a mediana do tempo decorrido até ao aparecimento de erupção cutânea foi de 8 dias, enquanto que para a diarreia foi de 12 dias.

Geralmente a erupção cutânea manifesta-se como uma erupção eritematosa e papulopostular ligeira a moderada, que poderá ocorrer ou piorar em áreas expostas ao sol. Para os doentes expostos ao sol

poderá ser recomendável a utilização de roupa protectora e/ou de protector solar (por exemplo à base de filtros minerais).

Na tabela 1 estão resumidos, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do “National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria” (NCI-CTC), os acontecimentos adversos que ocorreram mais frequentemente ($\geq 3\%$) em doentes tratados com Tarceva do que em doentes pertencentes ao grupo tratado com placebo, no estudo principal BR.21, e em pelo menos 10% dos doentes pertencentes ao grupo tratado com Tarceva.

Tabela 1: RAMs muito frequentes no ensaio clínico BR.21

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
Total de doentes com qualquer acontecimento adverso	99	40	22	96	36	22
<i>Infecções e infestações</i>						
Infecção*	24	4	0	15	2	0
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Afecções oculares</i>						
Conjuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivite seca	12	0	0	3	0	0
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>						
Dispneia	41	17	11	35	15	11
Tosse	33	4	0	29	2	0
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia**	54	6	<1	18	<1	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatite	17	<1	0	3	0	0
Dor abdominal	11	2	<1	7	1	<1
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>						
Erupção cutânea***	75	8	<1	17	0	0
Prurido	13	<1	0	5	0	0
Pele seca	12	0	0	4	0	0
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>						
Fadiga	52	14	4	45	16	4

* Infecções graves, com ou sem neutropenia, incluíram pneumonia, sépsis e celulite

** Pode originar desidratação, hipocaliemia e insuficiência renal

*** Erupção cutânea incluiu dermatite acneiforme

Noutro estudo de Fase III aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo, o BO18192 (SATURN), Tarceva foi administrado como terapêutica de manutenção após quimioterapia de primeira linha. O SATURN foi realizado em 889 doentes com CPCNP, avançado, recorrente ou

metastizado, após uma quimioterapia padrão com base em platina em primeira linha; não foram identificados novos sinais de segurança.

As RAMs mais frequentes observadas em doentes tratados com Tarceva no estudo BO18192 foram erupção cutânea e diarreia (de qualquer Grau, 49% e 20%, respectivamente), a maioria foi de Grau 1/2 de gravidade e não necessitou de tratamento. Ocorreu erupção cutânea e diarreia de Grau 3 em 6% e 2% dos doentes, respectivamente. Não foi observada erupção cutânea ou diarreia de Grau 4. A erupção cutânea e diarreia resultaram na descontinuação de Tarceva em 1% e <1% dos doentes, respectivamente. Foram necessárias alterações de dose (interrupções ou reduções) devido à erupção cutânea e diarreia em 8,3% e 3% dos doentes, respectivamente.

Cancro pancreático (Tarceva administrado concomitantemente com gemcitabina):

As reacções adversas mais frequentes no estudo principal PA.3 em doentes com cancro pancreático em tratamento com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina foram fadiga, erupção cutânea e diarreia. No grupo de Tarceva mais gemcitabina foram notificados casos de erupção cutânea de Grau 3/4, em 5% dos doentes, e diarreia em 5% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento da erupção cutânea e diarreia foi de 10 e 15 dias, respectivamente. Quer a erupção cutânea quer a diarreia implicaram a redução da dose em 2 % dos doentes e a interrupção do estudo em até 1 % dos doentes em tratamento com Tarceva mais gemcitabina.

Na tabela 2 estão resumidos, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do “National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria” (NCI-CTC), os acontecimentos adversos que ocorreram mais frequentemente ($\geq 3\%$) em doentes tratados com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina comparativamente aos doentes tratados com placebo mais gemcitabina, no estudo principal PA.3, e em pelo menos 10 % dos doentes pertencentes ao grupo tratado com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina.

Tabela 2: RAMs muito frequentes no ensaio clínico PA.3 (grupo 100 mg)

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
Total de doentes com qualquer acontecimento adverso	99	48	22	97	48	16
<i>Infecções e infestações</i>						
Infecção*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Diminuição do peso	39	2	0	29	<1	0
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>						
Depressão	19	2	0	14	<1	0
<i>Doenças do sistema nervoso</i>						
Cefaleia	15	<1	0	10	0	0
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>						
Tosse	16	0	0	11	0	0

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia**	48	5	<1	36	2	0
Estomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulência	13	0	0	9	<1	0
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</i>						
Erupção cutânea***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>						
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Fadiga	73	14	2	70	13	2
Arrepios	12	0	0	9	0	0

*Infecções graves, com ou sem neutropenia, incluíram pneumonia, sépsis e celulite

** Pode originar desidratação, hipocaliemia e insuficiência renal

*** Erupção cutânea incluiu dermatite acneiforme

Outras observações:

A avaliação de segurança de Tarceva baseia-se em dados de mais de 1200 doentes tratados com pelo menos uma dose de 150 mg de Tarceva em monoterapia e de mais de 300 doentes que receberam 100 mg ou 150 mg de Tarceva em associação com gemcitabina.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000) incluindo comunicações isoladas.

Observaram-se as reacções adversas abaixo descritas em doentes que fizeram tratamento com Tarceva administrado como fármaco único e em doentes que fizeram tratamento com Tarceva juntamente com quimioterapia.

As reacções adversas medicamentosas muito frequentes são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Reacções adversas medicamentosas cuja classe de frequência é diferente são resumidas em seguida.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: Hemorragia gastrointestinal. No decurso dos ensaios clínicos alguns casos foram associados à administração concomitante de varfarina (ver secção 4.5) ou à administração concomitante de AINEs.

Pouco frequentes: Perfurações gastrointestinais.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Frequentes: Alopecia.

Frequentes (no PA 3): Pele seca.

Frequentes: Paroniquia.

Pouco frequentes: Hirsutismo, alterações das sobrancelhas e unhas frágeis e soltas.

Pouco frequentes: Reacções cutâneas ligeiras, tal como hiperpigmentação.

Muito raros: Casos sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica, em alguns casos fatais.

Afecções hepatobiliares:

Muito frequentes (PA.3)

Frequentes (BR 21):

Alterações nos valores dos testes da função hepática (incluindo valores aumentados da alanina aminotransferase [ALT], da aspartato aminotransferase [AST] e da bilirrubina). Estas alterações foram quase sempre de natureza ligeira a moderada, transitórias ou associadas a metástases hepáticas.

Raros:

Foram notificados casos raros de insuficiência hepática (incluindo casos fatais) durante a utilização de Tarceva. Factores de confundimento incluíram doença hepática pré-existente ou medicação hepatotóxica concomitante (ver secção 4.4)

Afecções oculares:

Frequentes:

Queratite.

Frequentes:

Conjuntivite no estudo PA.3.

Pouco frequentes:

Alterações das pestanas (incluindo pestanas de crescimento interno, crescimento excessivo e espessamento das pestanas).

Muito raros:

Ulcerações da córnea e perfurações.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequentes:

Epístaxe.

Pouco frequentes:

Doença pulmonar intersticial (DPI) grave, incluindo casos fatais, em doentes submetidos a tratamento com Tarceva para tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas ou outros tumores sólidos em estado avançado (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Foram toleradas doses únicas de Tarceva, por via oral, de até 1000 mg de erlotinib, administradas a indivíduos saudáveis, e de até 1600 mg em doentes com cancro. Doses repetidas, de 200 mg duas vezes por dia, em indivíduos saudáveis, foram fracamente toleradas depois de apenas alguns dias de tratamento. Com base nos dados obtidos nestes estudos, podem ocorrer acontecimentos adversos graves como diarreia, erupção cutânea e possivelmente actividade aumentada das aminotransferases hepáticas para doses superiores à dose recomendada. Em caso de suspeita de sobredosagem, deverá suspender-se o tratamento com Tarceva e instituir-se o tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antineoplásico, código ATC: L01XE03

O erlotinib é um inibidor da tirosina quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico/ receptor tipo 1 do factor de crescimento epidérmico humano (EGFR também conhecido como HER1). O erlotinib inibe fortemente a fosforilação intracelular do EGFR. O EGFR é expresso na superfície das células normais e das células tumorais. Em modelos não-clínicos, a inibição da fosfotirosina EGFR resulta em estase e/ou morte celular.

Cancro do pulmão de células não pequenas (Tarceva administrado em monoterapia):

Manutenção após primeira linha de quimioterapia:

A eficácia e a segurança de Tarceva em manutenção no CPCNP após primeira linha de quimioterapia foram demonstradas num ensaio aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo (BO18192, SATURN). Este estudo foi realizado em 889 doentes com CPCNP localmente avançado ou metastizado, sem progressão após 4 ciclos de quimioterapia baseada em dupletos de platina. Os

doentes foram aleatorizados 1:1 para receber Tarceva 150 mg ou placebo, oralmente, uma vez por dia, até progressão da doença. O objectivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) em todos os doentes e em doentes com um tumor EGFR IHC positivo. A demografia e características iniciais da doença foram adequadamente equilibradas entre os dois braços de tratamento. Doentes com PS ECOG >1 e com co-morbilidades hepáticas ou renais significativas não foram incluídos no estudo.

- Resultados na população ITT (intent-to-treat):

A análise primária da PFS em todos os doentes (n=889) demonstrou um *hazard ratio* (HR) (taxa de risco) da PFS de 0,71 (IC 95%; 0,62 a 0,82; p<0,0001) no grupo Tarceva relativamente ao grupo placebo. A PFS média foi de 22,4 semanas no grupo Tarceva comparativamente a 16,0 semanas no grupo placebo. Os resultados de PFS foram confirmados por uma revisão independente das imagens. Com erlotinib não foi evidente um efeito negativo nos dados de qualidade de vida comparativamente ao placebo.

Na população co-primária de doentes com tumores EGFR IHC positivos (n=621) foi observado um HR da PFS de 0,69 (IC 95%; 0,58 a 0,82; p < 0,0001). A média da PFS foi de 22,8 semanas no grupo Tarceva (com um intervalo de 0,1 a 78,9 semanas) comparativamente a 16,2 semanas no grupo placebo (com um intervalo de 0,1 a 88,1 semanas). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 6 meses foi de 27% e 16%, com Tarceva e placebo, respectivamente.

Relativamente ao objectivo secundário de sobrevivência global, o HR foi de 0,81 (IC 95%; 0,70 a 0,95; p=0,0088). A mediana de sobrevivência global foi de 12,0 meses no grupo Tarceva versus 11,0 meses no grupo placebo.

Doentes com mutações activadoras do EGFR obtiveram o maior benefício (n= 49, HR da PFS = 0,10; IC 95 %; 0,04 a 0,25; p<0,0001). Em doentes com tumores EGFR não mutados (n=388), o HR da PFS foi 0,78 (IC 95%; 0,63 a 0,96; p=0,0185) e o HR da sobrevivência global foi 0,77 (IC 95%; 0,61 a 0,97; p=0,0243).

- Doentes com Doença Estável após quimioterapia:

Doentes com doença estável (SD) (n=487) tiveram um HR da PFS de 0,68 (IC 95%; 0,56 a 0,83; p<0,0001); mediana de 12,1 semanas no grupo Tarceva e 11,3 semanas no grupo placebo) e um HR da sobrevivência global de 0,72 (IC 95%; 0,59 a 0,89; p= 0,0019; mediana de 11,9 meses no grupo Tarceva e 9,6 meses no grupo placebo).

O efeito na sobrevivência global foi explorado em diferentes sub-grupos de doentes com SD tratados com Tarceva. Tal não revelou diferenças qualitativas significativas entre doentes com carcinoma epidermóide (HR 0,67; IC 95%; 0,48-0,92) e adenocarcinoma (HR 0,76; IC 95%; 0,59-1,00) e entre doentes com mutações activadoras do EGFR (HR 0,48; IC 95%; 0,14-1,62) e sem mutações activadoras do EGFR (HR 0,65; IC 95%; 0,48-0,87).

Tratamento após falência de pelo menos um regime prévio de quimioterapia:

A eficácia e segurança do Tarceva como terapêutica de segunda/terceira linha foi demonstrada num ensaio clínico aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo (BR.21), em 731 doentes com cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos, numa proporção de 2:1 para receberem tratamento com 150 mg de Tarceva ou placebo, uma vez por dia por via oral. Os objectivos do ensaio incluíram a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão (PFS), a taxa de resposta, a duração da resposta, o tempo decorrido até agravamento dos sintomas relacionados com o cancro do pulmão (tosse, dispneia e dor) e a segurança. O objectivo principal foi a sobrevivência.

As características demográficas foram bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Cerca de dois terços dos doentes eram do sexo masculino e aproximadamente um terço apresentava uma capacidade de desempenho ECOG, antes do início do tratamento (*baseline*) de 2, enquanto 9 % apresentava uma capacidade de desempenho ECOG de 3. Noventa e três por cento e 92 % de todos os

doentes pertencentes ao grupo tratado com Tarceva ou com placebo, respectivamente, tinham sido anteriormente submetidos a tratamento com um regime de quimioterapia que incluía compostos contendo platina e 36 % e 37 % dos doentes, respectivamente, tinham sido anteriormente submetidos a terapêutica com taxanos.

O valor ajustado da probabilidade de risco para morte no grupo tratado com Tarceva relativamente ao grupo placebo foi de 0,73 (IC 95%, 0,60 a 0,87) ($p=0,001$). A percentagem de doentes vivos ao fim de 12 meses foi de 31,2% e 21,5% para o grupo tratado com Tarceva e com placebo, respectivamente. A mediana da sobrevivência global foi de 6,7 meses no grupo tratado com Tarceva (IC 95 %, 5,5 a 7,8 meses) comparativamente com 4,7 meses no grupo placebo (IC 95 %, 4,1 a 6,3 meses).

O efeito na sobrevivência global foi explorado em diferentes subgrupos de doentes. O efeito de Tarceva na sobrevivência global foi semelhante em doentes com capacidade de desempenho (ECOG) inicial (*baseline*) de 2-3 (HR = 0,77, IC 0,6-1,0) ou 0-1 (HR = 0,73, IC 0,6-0,9), em doentes do sexo masculino (HR = 0,76, IC 0,6-0,9) ou do sexo feminino (HR = 0,80, IC 0,6-1,1), em doentes com idade <65 anos (HR = 0,75, IC 0,6-0,9) ou doentes idosos (HR = 0,79, IC 0,6-1,0), em doentes tratados com um regime anterior (HR = 0,76, IC 0,6-1,0) ou com mais de um regime anterior (HR = 0,75, IC 0,6-1,0), em doentes caucasianos (HR = 0,79, IC 0,6-1,0) ou asiáticos (HR = 0,61, IC 0,4-1,0), em doentes com adenocarcinoma (HR = 0,71, IC 0,6-0,9) ou carcinoma epidermóide (HR = 0,67, IC 0,5-0,9), mas não foi semelhante em doentes com outras histologias (HR = 1,04, IC 0,7-1,5), doentes com doença em estadio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,92, IC 0,7-1,2) ou <estadio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,65, IC 0,5-0,8). Os doentes que nunca fumaram tiveram um muito maior benefício com o erlotinib (HR sobrevivência = 0,42, IC 0,28-0,64) comparativamente com fumadores actuais ou ex-fumadores (HR = 0,87, IC 0,71-1,05).

Dos 45% de doentes com *status* de expressão do EGFR determinado, a probabilidade de risco foi de 0,68 (IC 0,49-0,94) para os doentes com tumores EGFR-positivos e de 0,93 (IC 0,63-1,36) para doentes com tumores EGFR-negativos (determinado por IHQ utilizando um kit EGFR pharmDx, EGFR negativo definido por coloração em menos de 10% das células tumorais). Para os restantes 55% de doentes cujo *status* de expressão do EGFR se desconhecia, a probabilidade de risco foi de 0,77 (IC 0,61-0,98).

A mediana da PFS foi de 9,7 semanas no grupo tratado com Tarceva (IC 95%, 8,4 a 12,4 semanas) comparativamente com 8,0 semanas no grupo tratado com placebo (IC 95%, 7,9 a 8,1 semanas).

A taxa de resposta objectiva, por RECIST, no grupo submetido a tratamento com Tarceva foi de 8,9 % (IC 95 %, 6,4 a 12,0 %).

Os primeiros 330 doentes foram avaliados centralmente (taxa de resposta 6,2%); 401 doentes foram avaliados pelo investigador (taxa de resposta 11,2%).

A mediana da duração da resposta foi de 34,3 semanas, variando entre 9,7 a 57,6 + semanas. A proporção de doentes que apresentaram uma resposta completa, uma resposta parcial ou doença estável foi de 44,0 % e 27,5 %, respectivamente, para os grupos tratados com Tarceva ou com placebo ($p = 0,004$).

Observaram-se ainda vantagens do Tarceva a nível da sobrevivência em doentes que não alcançaram uma resposta tumoral objectiva (por RECIST). Isto foi evidenciado por uma probabilidade de risco para ocorrência de morte de 0,82 (IC 95%, 0,68 a 0,99) entre os doentes cuja melhor resposta foi a estabilização da doença ou doença progressiva.

Tarceva resultou na melhoria dos sintomas ao prolongar significativamente o tempo decorrido até agravamento da tosse, da dispneia e da dor, quando comparado com o placebo.

Cancro pancreático (Tarceva administrado com gemcitabina no estudo PA.3):

A eficácia e segurança de Tarceva em associação com gemcitabina como tratamento em 1ª linha foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, em regime de dupla ocultação e controlado por placebo em doentes com cancro pancreático metastático, não ressecável, localmente avançado. Os doentes foram

aleatoriamente distribuídos para receberem tratamento com Tarceva ou placebo, uma vez por dia, de uma forma contínua mais gemcitabina IV (1000 mg /m², Ciclo 1 – Dias 1, 8, 15, 22, 29, 36 e 43 de um ciclo de 8 semanas); Ciclo 2 e ciclos subsequentes – Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 4 semanas [dose e regime aprovados para o cancro pancreático, ver Resumo das Características da gemcitabina]. Tarceva ou placebo foram administrados oralmente, uma vez por dia, até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável. O objectivo primário foi a sobrevivência global.

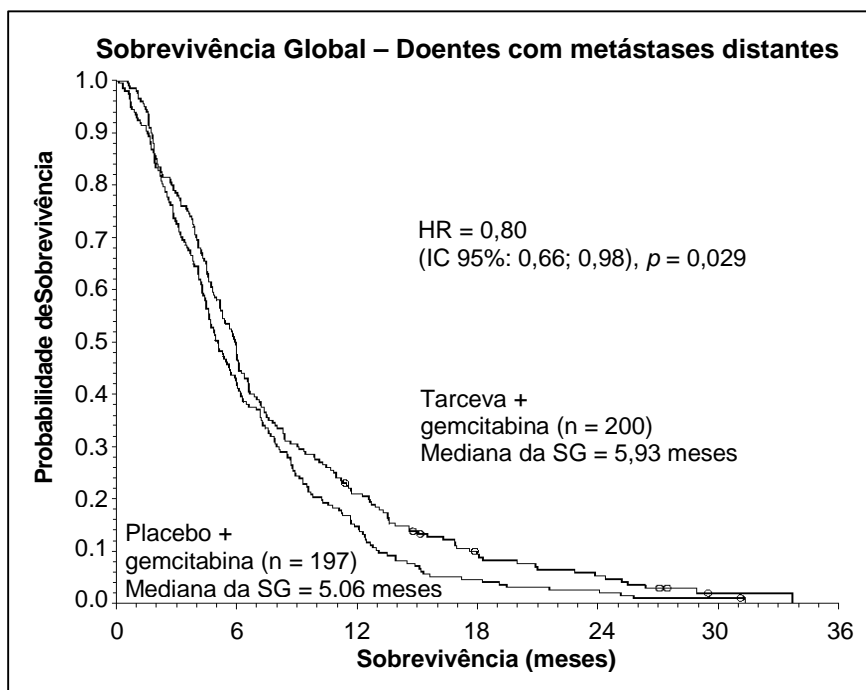
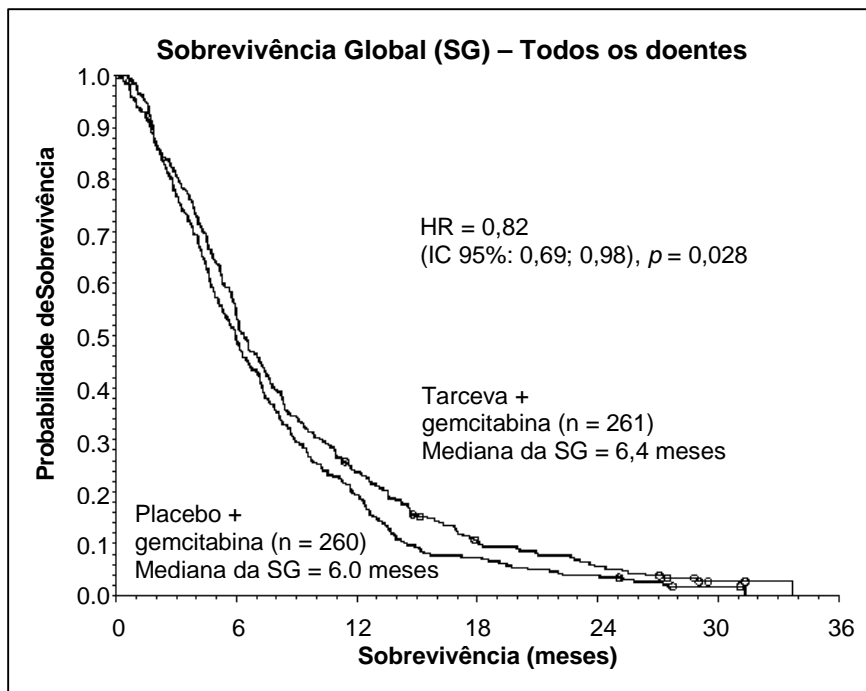
As características iniciais, demográficas e da doença, foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (100 mg de Tarceva mais gemcitabina ou placebo mais gemcitabina), exceptuando uma proporção ligeiramente superior de mulheres no braço de erlotinib/gemcitabina comparando com o braço de placebo/gemcitabina:

Início de estudo	Tarceva	Placebo
Mulheres	51%	44%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 0	31%	32%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 1	51%	51%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 2	17%	17%
Doença metastática no início do estudo	77%	76%

A sobrevivência foi avaliada na população “intenção de tratar”, com base na informação de sobrevivência obtida na fase de *follow-up*. Os resultados são apresentados na tabela seguinte (os resultados para o grupo de doentes com doença metastática ou localmente avançada provêm de uma análise exploratória de subgrupos).

Resultado	Tarceva (meses)	Placebo (meses)	Δ (meses)	IC de Δ	HR*	IC de HR	Valor de p
População geral							
Mediana da Sobrevivência Global	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Média da Sobrevivência global	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
População com doença metastática							
Mediana da Sobrevivência Global	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Média da Sobrevivência global	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
População com doença localmente avançada							
Mediana da Sobrevivência Global	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Média da Sobrevivência global	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			

* *Hazard Ratio* (taxa de risco)



Numa análise *post-doc* doentes com situação clínica favorável no início do estudo (baixa intensidade de dor, bom QoL e boa capacidade de desempenho) podem ter maior benefício com Tarceva. O benefício advém principalmente de um baixo valor na escala de dor.

Numa análise *post-doc* doentes tratados com Tarceva que desenvolveram erupção cutânea apresentaram uma sobrevivência global maior comparativamente com doentes que não desenvolveram erupção cutânea (mediana da sobrevivência global de 7,2 meses vs 5 meses, HR 0,61). 90 % dos doentes tratados com Tarceva desenvolveram erupção cutânea nos primeiros 44 dias. O tempo mediano até ao aparecimento da erupção cutânea foi de 10 dias.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: Após administração oral, a concentração plasmática máxima do erlotinib é alcançada em aproximadamente 4 horas. Um estudo realizado em voluntários saudáveis forneceu uma estimativa de 59 % para o valor da biodisponibilidade absoluta. A exposição após uma dose oral pode ser aumentada pela presença de alimentos.

Distribuição: O erlotinib possui um volume de distribuição aparente médio de 232 l e distribui-se nos tecidos tumorais no ser humano. Num estudo de 4 doentes (3 com cancro do pulmão de células não pequenas e 1 com cancro da laringe) submetidos a tratamento com doses diárias de 150 mg de Tarceva por via oral, as amostras de tumor obtidas por excisão cirúrgica realizada no dia 9 do tratamento, revelaram concentrações médias de erlotinib no tumor de cerca de 1,185 ng/g de tecido. Isto corresponde a uma média global de 63 % (entre 5-161 %) da concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio. Os principais metabolitos activos estavam presentes no tumor em concentrações médias de 160 ng/g de tecido, o que corresponde a uma média global de 113 % (entre 88-130 %) da concentração plasmática máxima observada no estado de equilíbrio. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95 %. O erlotinib liga-se à albumina sérica e à alfa-1 glicoproteína ácida.

Metabolismo: No ser humano, o erlotinib é metabolizado no fígado pelos citocromos hepáticos, especialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP1A2. O metabolismo extra-hepático pelo CYP3A4 no intestino, pelo CYP1A1 no pulmão e pelo 1B1 no tecido tumoral, contribui potencialmente para a depuração metabólica do erlotinib.

Estão identificadas 3 grandes vias metabólicas: 1) a O-desmetilação de uma das cadeias laterais ou de ambas, seguida da oxidação nos respectivos ácidos carboxílicos; 2) a oxidação da fracção acetileno seguida pela hidrólise no ácido aril-carboxílico; e 3) a hidroxilação aromática da fracção fenilacetileno. Os principais metabolitos do erlotinib, OSI-420 e OSI-413, produzidos por O-desmetilação de uma das cadeias laterais demonstraram potência comparável à do erlotinib nos ensaios não-clínicos *in vitro* e nos modelos tumorais *in vivo*. Estão presentes no plasma em níveis <10 % do erlotinib e revelam parâmetros farmacocinéticos semelhantes aos do erlotinib.

Eliminação: O erlotinib é excretado predominantemente sob a forma de metabolitos nas fezes (>90 %), e só uma pequena parte (aproximadamente 9 %) de uma dose oral, é eliminada através do rim. Menos de 2 % da dose administrada por via oral é excretada sob a forma de composto original. Uma análise farmacocinética populacional, em 591 doentes tratados com Tarceva em monoterapia, mostra uma depuração aparente média de 4,47 l/hora, com uma semi-vida média de 36,2 horas. Por conseguinte, espera-se que o tempo para atingir a concentração plasmática no estado de equilíbrio seja aproximadamente 7-8 dias.

Farmacocinética em populações especiais:

Com base numa análise farmacocinética populacional, não se observou relação clinicamente significativa entre a depuração aparente esperada e a idade dos doentes, o seu peso, sexo e raça. Os factores atribuíveis ao doente e que se relacionaram com a farmacocinética do erlotinib foram a bilirrubina sérica total, a alfa-1 glicoproteína ácida e o tabagismo. Concentrações séricas aumentadas de bilirrubina total e de alfa-1 glicoproteína ácida foram associadas a uma depuração de erlotinib reduzida. Não é clara a relevância clínica destas diferenças. No entanto, os fumadores apresentaram uma taxa de depuração de erlotinib aumentada. Este facto foi confirmado num estudo farmacocinético realizado em indivíduos saudáveis, não fumadores e fumadores de cigarros, que receberam uma única dose oral de 150 mg de erlotinib. A mediana geométrica da C_{max} foi de 1056 ng/ml nos não fumadores e 689 ng/ml nos fumadores, com um rácio mediano dos fumadores para os não fumadores de 65,2% (IC 95 %: 44,3 a 95,9; $p = 0,031$). A mediana geométrica da AUC_{0-inf} foi 18726 ng•h/ml nos não fumadores e 6718 ng•h/ml nos fumadores, com um rácio mediano de 35,9 % (IC 95 %: 23,7 a 54,3; $p < 0,0001$). A mediana geométrica da C_{24h} foi 288 ng/ml nos não fumadores e 34,8 ng/ml nos fumadores, com um ratio mediano de 12,1 % (95 % IC: 4,82 a 30,2; $p = 0,0001$).

No estudo principal de Fase III no CPCNP, os fumadores atingiram concentrações plasmáticas de erlotinib no estado estacionário de 0,65 µg/ml (n=16), aproximadamente 2 vezes menor que os

ex-fumadores ou doentes que nunca fumaram (1,28 µg/ml, n=108). Este efeito foi acompanhado por um aumento de 24% na depuração plasmática aparente de erlotinib. Num estudo de fase I, com aumento gradual de dose, em doentes fumadores com CPCNP, a análise farmacocinética no estado estacionário indicou um aumento proporcional à dose na exposição ao erlotinib quando a dose de Tarceva foi aumentada de 150 mg para uma dose máxima tolerada de 300 mg. Neste estudo, com uma dose de 300 mg em fumadores, a concentração plasmática no estado estacionário foi de 1,22 µg/ml (n=17).

Com base nos resultados de estudos de farmacocinética, os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar quando em tratamento com Tarceva, pois caso contrário, as concentrações plasmáticas podem estar reduzidas.

Com base na análise farmacocinética populacional, a presença de opióides parece aumentar a exposição em cerca de 11%.

Realizou-se uma segunda análise farmacocinética populacional que incluía informação do erlotinib referente a 204 doentes com cancro pancreático, que receberam erlotinib mais gemcitabina. Esta análise demonstrou que as co-variáveis que afectam a depuração do erlotinib nos doentes incluídos no estudo pancreático foram muito semelhantes às observadas na análise farmacocinética anterior referente a apenas um fármaco. Não foram identificados novos efeitos decorrentes de co-variáveis. A administração concomitante da gemcitabina não afectou a depuração plasmática do erlotinib.

Não se realizaram estudos específicos em doentes pediátricos ou idosos.

Compromisso hepático: O erlotinib é eliminado essencialmente através do fígado. Em doentes com tumores sólidos e insuficiência hepática moderada (pontuação Child-Pugh 7-9), a média geométrica da AUC_{0-t} de erlotinib e a C_{max} foram de 27000 ng•h/ml e 805 ng/ml, respectivamente, em comparação com 29300 ng•h/ml e 1090 ng/ml em doentes com função hepática normal, incluindo doentes com carcinoma hepatocelular primário ou metástases hepáticas. Embora a C_{max} tenha sido estatisticamente menor nos doentes com insuficiência hepática moderada, esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Não existem dados disponíveis relativos à influência da disfunção hepática grave na farmacocinética do erlotinib. Na análise farmacocinética populacional, concentrações plasmáticas aumentadas de bilirrubina total foram associadas a uma menor velocidade de eliminação do erlotinib.

Compromisso renal: O erlotinib e os seus metabolitos não são excretados de forma significativa pelo rim, uma vez que menos de 9 % de uma dose única é excretada na urina. Na análise farmacocinética populacional, não se observou relação clinicamente significativa entre a depuração do erlotinib e a depuração da creatinina, no entanto não existem dados disponíveis para doentes com depuração da creatinina <15 ml/min.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos da administração prolongada, observados em pelo menos uma espécie animal ou pelo menos num dos estudos, incluíram efeitos na córnea (atrofia, ulceração), na pele (degeneração folicular e inflamação, vermelhidão e alopecia), no ovário (atrofia), no fígado (necrose hepática), no rim (necrose papilar renal e dilatação tubular) e no tracto gastrointestinal (atraso no esvaziamento gástrico e diarreia). A contagem de eritrócitos diminuiu e a dos leucócitos, especialmente a dos neutrófilos, aumentou. Observou-se aumento, relacionado com o tratamento, nas ALT, AST e bilirrubina. Estes efeitos observaram-se para níveis de exposição ao fármaco bastante inferiores aos valores de exposição clinicamente relevantes.

Tendo em conta o mecanismo de acção, o erlotinib tem potencial para se comportar como teratogénico. Os dados obtidos a partir dos testes de toxicologia reprodutiva, no rato e no coelho, em doses próximas da dose máxima tolerada e/ou de doses tóxicas para a mãe, mostraram a existência de toxicidade reprodutiva (embriotoxicidade no rato, reabsorção embrionária e fetotoxicidade no coelho) e a nível do desenvolvimento (diminuição do crescimento e da sobrevivência no rato), mas o fármaco

não foi teratogénico nem afectou a fertilidade. Estes efeitos foram observados para níveis de exposição clinicamente relevantes.

O erlotinib apresentou um resultado negativo nos estudos convencionais de genotoxicidade. Não se realizaram estudos de carcinogenicidade.

Observou-se uma ligeira reacção de fototoxicidade cutânea no rato após radiação UV.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Carboximetilamido sódico Tipo A
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio (E470 b)

Revestimento do comprimido:

Hidroxipropilcelulose (E463)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Hipromelose (E464)

Tinta de impressão cinzenta:

Goma laca (E904)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro negro (E172)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC selado com película de alumínio com 30 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way

Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/311/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

19 Setembro 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tarceva 150 mg

Um comprimido revestido por película contém 150 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Comprimidos brancos a amarelados, redondos, biconvexos, com ‘Tarceva 150’ e logo impresso em castanho numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP):

Tarceva em monoterapia está indicado no tratamento de manutenção de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastizado, com doença estável, após 4 ciclos de uma primeira linha de quimioterapia baseada em platina.

Tarceva está também indicado no tratamento de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas, localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia.

Ao prescrever Tarceva devem ser tidos em consideração os factores associados a sobrevivência prolongada.

Em doentes com tumores EGFR-negativos, o tratamento não demonstrou benefício de sobrevivência ou outros efeitos clinicamente relevantes (ver secção 5.1).

Cancro pancreático:

Tarceva em associação com gemcitabina está indicado no tratamento de doentes com cancro pancreático metastático.

Ao prescrever Tarceva devem tomar-se em consideração os factores associados ao aumento da sobrevivência (ver secção 4.2 e 5.1).

Em doentes com doença localmente avançada, não foi demonstrada vantagem em termos de sobrevivência.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Tarceva deve ser supervisionado por um médico experiente na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Cancro do pulmão de células não pequenas:

A dose diária recomendada de Tarceva é de 150 mg, administrados pelo menos uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos.

Cancro pancreático:

A dose diária recomendada de Tarceva é de 100 mg administrados pelo menos 1 hora antes ou duas horas após a ingestão de alimentos, em associação com gemcitabina (ver Resumo das Características da gemcitabina na indicação cancro pancreático).

Deve reavaliar-se a continuação do tratamento com Tarceva nos doentes que não desenvolvem erupção cutânea durante as primeiras 4-8 semanas de tratamento (ver secção 5.1).

Se for necessário o ajuste da dose, esta deverá ser diminuída em 50 mg de cada vez (ver secção 4.4). Tarceva encontra-se disponível em dosagens de 25 mg, 100 mg e 150 mg.

A utilização concomitante com substratos ou moduladores do CYP3A4 pode necessitar de ajuste da dose (ver secção 4.5).

Compromisso hepático: O erlotinib é eliminado por metabolismo hepático e excreção biliar. Embora a exposição ao erlotinib tenha sido semelhante em doentes com compromisso hepático moderado (pontuação Child-Pugh 7-9) comparativamente a doentes com função hepática normal, deve ter-se cuidado ao administrar Tarceva a doentes com compromisso hepático. Deve considerar-se a redução de dose ou a interrupção de Tarceva se ocorrerem reacções adversas graves. Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com disfunção hepática grave (AST/SGOT e ALT/SGPT > 5 x LSN). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 5.2).

Compromisso renal: Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com compromisso renal (concentração sérica da creatinina > 1,5 vezes o limite superior normal). Com base nos dados de farmacocinética, não parece ser necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com compromisso renal grave.

Uso em pediatria: Não foi estudada a segurança e a eficácia de erlotinib em doentes com idade inferior a 18 anos. Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes pediátricos.

Fumadores: O tabaco demonstrou reduzir a exposição ao erlotinib em 50-60%. Em doentes com CPCNP que fumam cigarros a dose máxima tolerada de Tarceva foi de 300 mg. Não foi estabelecida a eficácia e a segurança a longo prazo de uma dose maior que as doses iniciais recomendadas em doentes que continuam a fumar cigarros (ver secções 4.5 e 5.2). Assim, os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar, uma vez que as concentrações plasmáticas de erlotinib nos fumadores são reduzidas, comparativamente aos não fumadores.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade grave ao erlotinib ou a qualquer um dos excipientes

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os indutores potentes do CYP3A4 podem diminuir a eficácia de erlotinib enquanto que os inibidores potentes do CYP3A4 podem conduzir ao aumento da toxicidade. Deve evitar-se o tratamento concomitante com este tipo de fármacos (ver secção 4.5).

Os doentes fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar, uma vez que as concentrações plasmáticas de erlotinib nos fumadores são menores, comparativamente às dos não fumadores. É provável que o nível de redução das concentrações seja clinicamente significativo (ver secção 4.5).

Foram notificados casos de acontecimentos do tipo doença pulmonar intersticial (DPI), pouco frequentes, incluindo casos fatais, em doentes submetidos a terapêutica com Tarceva para tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas, cancro pancreático ou outros tumores sólidos em estado

avanzado. No estudo principal BR.21, no cancro do pulmão de células não pequenas, a incidência de acontecimentos do tipo DPI (0,8 %) foi a mesma nos grupos tratados com placebo ou com Tarceva. No estudo do cancro pancreático, em associação com gemcitabina, a incidência de acontecimentos do tipo DPI foi de 2,5 % no grupo de Tarceva mais gemcitabina *versus* 0,4 % no grupo tratado com placebo mais gemcitabina. A incidência global em doentes tratados com Tarceva, na totalidade dos estudos (incluindo estudos não controlados e estudos com tratamento concomitante com quimioterapia), é de aproximadamente 0,6 % comparativamente com 0,2 % em doentes tratados com placebo. Os diagnósticos descritos para os doentes com suspeita de acontecimentos do tipo DPI incluíram pneumonite, pneumonite por radiações, pneumonite de hipersensibilidade, pneumonia intersticial, doença pulmonar intersticial, bronquiolite obliterante, fibrose pulmonar, Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA), alveolite e infiltração pulmonar. Os sintomas manifestaram-se num período de alguns dias a vários meses após o início do tratamento com Tarceva. Foi frequente a existência de factores de confusão ou contributivos, tais como o tratamento concomitante ou prévio com quimioterapia, radioterapia prévia, doença pré-existente do parênquima pulmonar, doença pulmonar metastizada ou infecções pulmonares.

Nos doentes que desenvolverem manifestações agudas de sintomas pulmonares inexplicáveis, novos e/ou progressivos, tais como dispneia, tosse e febre, a terapêutica com Tarceva deve ser interrompida até avaliação do diagnóstico. Os doentes tratados simultaneamente com erlotinib e gemcitabina devem ser monitorizados cuidadosamente para a possibilidade de desenvolverem toxicidade do tipo DPI. Se for diagnosticada DPI, o Tarceva deve ser descontinuado e deverá instituir-se o tratamento adequado, conforme necessário (ver secção 4.8).

Ocorreu diarreia em aproximadamente 50 % dos doentes em tratamento com Tarceva. A diarreia moderada a grave deverá ser tratada com por ex. loperamida. Em alguns casos pode ser necessária a diminuição da dose. Nos ensaios clínicos, as doses foram reduzidas em intervalos de 50 mg. Não foram estudadas reduções de dose em intervalos de 25 mg. Em caso de diarreia grave ou persistente, náuseas, anorexia ou vômitos associados a desidratação, a terapêutica com Tarceva deve ser interrompida e devem instituir-se as medidas adequadas ao controlo da desidratação (ver secção 4.8). Foram notificados raramente casos de hipocaliemia e insuficiência renal (incluindo casos fatais). Alguns casos foram secundários à desidratação grave, devido a diarreia, vômitos e/ou anorexia, enquanto outros foram confundidos pela quimioterapia concomitante. Em casos mais graves ou persistentes de diarreia ou casos que conduzam a desidratação, particularmente em grupos de doentes com factores de risco agravantes (medicação concomitante, sintomas ou doenças ou outras condições predisponentes, incluindo idade avançada), o tratamento com Tarceva deve ser interrompido e devem ser tomadas as medidas apropriadas para uma rehidratação intensa por via intravenosa. Adicionalmente, em doentes em risco de desidratação, a função renal e os electrólitos plasmáticos incluindo o potássio, devem ser monitorizados.

Durante a utilização de Tarceva foram notificados casos raros de insuficiência hepática (incluindo casos fatais). Factores de confundimento incluíram doença hepática pré-existente ou medicação hepatotóxica concomitante. Assim, nestes doentes, deve considerar-se a realização de testes periódicos da função hepática. A dose de Tarceva deve ser interrompida se as alterações da função hepática forem graves (ver secção 4.8). Não se recomenda a utilização de Tarceva em doentes com disfunção hepática grave.

Os doentes em tratamento com Tarceva apresentam maior risco de desenvolver perfuração gastrointestinal, a qual foi observada pouco frequentemente. Os doentes em tratamento concomitante com agentes anti-angiogénicos, corticosteróides, AINEs e/ou quimioterapia baseada em taxanos, ou que têm história prévia de ulceração péptica ou doença diverticular, apresentam um risco aumentado. Tarceva deve ser permanentemente descontinuado em doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal (ver secção 4.8).

Foram notificadas bolhas, vesículas e esfoliação da pele, incluindo casos muito raros sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica, que em alguns casos foram fatais (ver secção 4.8). O tratamento com Tarceva deve ser interrompido ou descontinuado se o doente desenvolver bolhas, vesículas ou esfoliação grave da pele.

Muito raramente foram notificados casos de perfuração da córnea ou ulceração durante o tratamento com Tarceva. Outras afecções oculares, incluindo crescimento anormal das pestanas, queratoconjuntivite seca ou queratite, foram observadas com o tratamento com Tarceva e são também factores de risco para perfuração/ulceração da córnea. A terapêutica com Tarceva deve ser interrompida ou descontinuada se o doente apresentar afecções oculares agudas/agravadas, tais como dor ocular (ver secção 4.8).

Os comprimidos contêm lactose, pelo que não deverão ser administrados a doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, insuficiência em lactase de Lapp ou má-absorção de glucose-galactose.

O erlotinib é caracterizado por uma diminuição na solubilidade para valores de pH superiores a 5. Fármacos que alterem o pH do tracto gastrointestinal superior, como os inibidores da bomba de protões, antagonistas H₂ e antiácidos, podem alterar a solubilidade do erlotinib e consequentemente a sua biodisponibilidade. Não é provável que o aumento da dose de Tarceva quando co-administrado com estes fármacos compense a perda de exposição. Deve evitar-se a associação de erlotinib com inibidores da bomba de protões. Desconhecem-se os efeitos da administração concomitante de erlotinib com antagonistas H₂ e antiácidos. No entanto, é provável uma biodisponibilidade reduzida. Assim, deve evitar-se a administração concomitante destas associações (ver secção 4.5). Caso a utilização de antiácidos seja considerada necessária durante o tratamento com Tarceva, estes devem ser administrados pelo menos 4 horas antes ou 2 horas após a dose diária de Tarceva.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção só foram realizados em adultos.

O erlotinib, *in vitro*, é um inibidor potente do CYP1A1, e um inibidor moderado do CYP3A4 e do CYP2C8, bem como um forte inibidor da glucuronidação por UGT1A1. Desconhece-se a relevância fisiológica da forte inibição do CYP1A1 devido à muito limitada expressão do CYP1A1 nos tecidos humanos.

Quando o erlotinib foi administrado em simultâneo com ciprofloxacina, um inibidor moderado do CYP1A2, a exposição ao erlotinib [AUC] aumentou significativamente em 39% enquanto que não houve alteração estatisticamente significativa da concentração máxima (C_{max}). Da mesma forma, a exposição ao metabolito activo aumentou em cerca de 60% e 48% para a AUC e C_{max}, respectivamente. A relevância clínica deste aumento não foi estabelecida. Quando a ciprofloxacina ou inibidores potentes do CYP1A2 (por ex. fluvoxamina) são associados com erlotinib, deve ter-se precaução. Caso se observem acontecimentos adversos relacionados com erlotinib, a dose de erlotinib pode ser reduzida.

O pré-tratamento ou a co-administração de Tarceva não alterou a *clearance* de substratos prototípicos do CYP3A4, midazolam e eritromicina, mas parece ter originado uma diminuição da biodisponibilidade oral do midazolam até 24%. Noutro ensaio clínico, o erlotinib revelou não afectar os parâmetros farmacocinéticos do paclitaxel, substrato do CYP3A4/2C8, administrado concomitantemente. Desta forma, são improváveis interacções significativas na *clearance* de outros substratos do CYP3A4.

A inibição da glucuronidação pode causar interacções com medicamentos que são substratos do UGT1A1 e eliminados exclusivamente por esta via. Os doentes com baixo nível de expressão de UGT1A1 ou distúrbios genéticos da glucuronidação (por exemplo doença de Gilbert) podem apresentar concentração sérica aumentada de bilirrubina e devem ser tratados com cuidado.

No ser humano, o erlotinib é metabolizado no fígado pelos citocromos hepáticos, essencialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP1A2. O metabolismo extra-hepático pelo CYP3A4 no intestino, pelo CYP1A1 no pulmão e pelo CYP1B1 no tecido tumoral, também contribui

potencialmente para a eliminação metabólica do erlotinib. Pode ocorrer interacção com substâncias activas que sejam metabolizadas por estes enzimas, ou que sejam seus inibidores ou indutores.

Os inibidores potentes da actividade do CYP3A4 diminuem o metabolismo do erlotinib e aumentam a sua concentração plasmática. Num ensaio clínico, a utilização concomitante do erlotinib com o cetoconazol (200 mg por via oral, duas vezes por dia, durante 5 dias), um inibidor potente do CYP3A4, resultou num aumento da exposição ao erlotinib (86 % na AUC e 69 % na C_{max}). Assim, deve ter-se cuidado ao associar o erlotinib com um inibidor potente do CYP3A4, como por exemplo antifúngicos do grupo dos azóis (i.e. cetoconazol, itraconazol, voriconazol), inibidores da protease, eritromicina ou claritromicina. Se necessário, a dose de erlotinib deve ser diminuída, especialmente se for observada toxicidade.

Os indutores potentes da actividade do CYP3A4 aumentam o metabolismo do erlotinib e diminuem significativamente a sua concentração plasmática. Num ensaio clínico, a utilização concomitante de erlotinib e de rifampicina (600 mg por via oral, uma vez por dia durante 7 dias), um indutor potente do CYP3A4, resultou numa diminuição de 69 % na mediana da AUC do erlotinib. A administração concomitante de rifampicina com uma dose única de 450 mg de Tarceva originou uma exposição média (AUC) ao erlotinib de 57,5%, em relação à obtida após a administração de uma dose única de 150 mg de Tarceva, na ausência de tratamento com rifampicina. Desta forma, deve evitar-se a administração concomitante de Tarceva com indutores do CYP3A4. Em doentes que necessitem de tratamento concomitante com Tarceva e um potente indutor do CYP3A4, como a rifampicina, deve considerar-se um aumento da dose para 300 mg e estes devem ser monitorizados cuidadosamente relativamente à sua segurança (incluindo funções renal e hepática e electrólitos séricos). Caso tolerem bem a medicação ao longo de mais de 2 semanas, pode considerar-se o aumento da dose para 450 mg, mantendo uma monitorização de segurança cuidadosa. Pode ainda ocorrer diminuição da exposição com outros indutores ex. fenitoína, carbamazepina, barbitúricos ou hipericão (*Hypericum perforatum*). Deve ter-se cuidado ao usar estas substâncias activas em associação com o erlotinib. Sempre que possível, devem ser considerados tratamentos alternativos, que não tenham uma forte actividade indutora do CYP3A4.

No decurso dos ensaios clínicos registou-se aumento do Índice Internacional Normalizado (IIN) e episódios hemorrágicos, incluindo hemorragia gastrointestinal, alguns dos quais associados à administração concomitante de varfarina (ver secção 4.8) ou à administração concomitante de AINEs. Os doentes em tratamento com varfarina ou com outros anticoagulantes derivados da cumarina devem ser monitorizados regularmente relativamente a alterações no tempo de protrombina ou do IIN.

Os resultados de um estudo de interacção farmacocinética indicam uma redução significativa de 2,8; 1,5 e 9 vezes na AUC_{inf} , C_{max} e concentração plasmática às 24 horas, respectivamente, após a administração de Tarceva a fumadores, comparativamente a não fumadores (ver secção 5.2). Desta forma, os doentes que fumam devem ser encorajados a deixar de fumar, o mais cedo possível, antes de iniciarem o tratamento com Tarceva, caso contrário as concentrações plasmáticas de erlotinib são reduzidas. O efeito clínico de uma exposição menor não foi avaliado formalmente, mas é provável que seja clinicamente significativo.

O erlotinib é um substrato para o transportador de substâncias activas glicoproteína P. A administração concomitante de inibidores da glicoproteína P, ex. ciclosporina e verapamil podem conduzir a alterações da distribuição e/ou da eliminação do erlotinib. As consequências desta interacção, por ex. toxicidade para o SNC, não foram estabelecidas. Deve ter-se cuidado nestas situações.

O erlotinib é caracterizado por uma diminuição na solubilidade para valores de pH superiores a 5. Os fármacos que alterem o pH do tracto gastrointestinal superior podem modificar a solubilidade do erlotinib e consequentemente a sua biodisponibilidade. A administração simultânea de erlotinib e omeprazol, um inibidor da bomba de prótons, diminuiu a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] em 46% e 61%, respectivamente. Não houve alteração do T_{max} ou da semi-vida. A administração concomitante de Tarceva com 300 mg de ranitidina, um antagonista do receptor H2, reduziu a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] em 33% e 54%, respectivamente. Não é provável que o aumento da dose de Tarceva, quando este é administrado em

simultâneo com estes fármacos, compense esta perda de exposição. No entanto, quando Tarceva é administrado de forma desfasada, 2 horas antes ou 10 horas após 150 mg de ranitidina 2 vezes por dia, a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] diminuíram em apenas 15% e 7%, respectivamente. Não foi estudado o efeito dos antiácidos na absorção de erlotinib, mas esta pode estar comprometida conduzindo a níveis plasmáticos inferiores. Em suma, deve evitar-se a associação de erlotinib com inibidores da bomba de prótons. Caso a utilização de antiácidos seja considerada necessária durante tratamento com Tarceva, estes devem ser administrados pelo menos 4 horas antes ou 2 horas após a dose diária de Tarceva. Ao considerar a utilização de ranitidina, esta deve ser feita de forma desfasada, isto é, Tarceva deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 10 horas após a administração de ranitidina.

Num estudo de Fase Ib, a gemcitabina não influenciou significativamente a farmacocinética do erlotinib; o erlotinib também não influenciou significativamente a farmacocinética da gemcitabina.

O erlotinib aumenta as concentrações de platina. Num estudo clínico, a utilização concomitante de erlotinib com carboplatina e paclitaxel originou um aumento de 10,6% na AUC₀₋₄₈ total da platina. Apesar de estatisticamente significativa, a magnitude desta diferença não é considerada clinicamente relevante. Na prática clínica outros factores podem contribuir para o aumento da exposição à carboplatina, como o compromisso renal. A carboplatina e o paclitaxel não tiveram efeitos significativos na farmacocinética do erlotinib.

A capecitabina pode aumentar as concentrações de erlotinib. Quando o erlotinib foi administrado em associação com a capecitabina, houve um aumento estatisticamente significativo na AUC do erlotinib e um aumento ligeiro da C_{max} comparativamente aos valores observados noutra estudo em que o erlotinib foi administrado em monoterapia. O erlotinib não teve efeitos significativos na farmacocinética da capecitabina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem estudos da utilização de erlotinib na mulher grávida. Os estudos realizados em animais revelaram a existência de alguma toxicidade a nível da reprodução (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. As mulheres em idade fértil devem ser advertidas a evitar uma gravidez durante o tratamento com Tarceva e deverão utilizar um método contraceptivo adequado durante o tratamento e até pelo menos 2 semanas após a sua conclusão. Em caso de gravidez, o tratamento só deverá prosseguir se o benefício potencial para a mãe for superior ao risco para o feto.

Desconhece-se se o erlotinib é excretado no leite humano. Face ao potencial perigo para o bebé, a mãe deve ser advertida a não amamentar durante o tratamento com Tarceva.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas; contudo o erlotinib não está associado a alterações das capacidades mentais.

4.8 Efeitos indesejáveis

Cancro do pulmão de células não pequenas (Tarceva administrado em monoterapia):

Num estudo aleatorizado em regime de dupla-ocultação (BR.21; Tarceva administrado como terapêutica de segunda linha) as reacções adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente reportadas foram erupção cutânea (75 %) e diarreia (54 %). A maior parte destas reacções apresentaram gravidade de Grau 1/2 e foram controladas sem intervenção. Ocorreu erupção cutânea e diarreia de Grau 3/4 em 9 % e 6 %, respectivamente, dos doentes tratados com Tarceva, tendo resultado em abandono do estudo de 1 % dos doentes, em cada uma das circunstâncias. Foi necessária a diminuição da dose, devido à ocorrência de erupção cutânea e de diarreia, em 6 % e 1 % dos doentes, respectivamente. No estudo BR.21, a mediana do tempo decorrido até ao aparecimento de erupção cutânea foi de 8 dias, enquanto que para a diarreia foi de 12 dias.

Geralmente a erupção cutânea manifesta-se como uma erupção eritematosa e papulopostular ligeira a moderada, que poderá ocorrer ou piorar em áreas expostas ao sol. Para os doentes expostos ao sol poderá ser recomendável a utilização de roupa protectora e/ou de protector solar (por exemplo à base de filtros minerais).

Na tabela 1 estão resumidos, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do “National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria” (NCI-CTC), os acontecimentos adversos que ocorreram mais frequentemente ($\geq 3\%$) em doentes tratados com Tarceva do que em doentes pertencentes ao grupo tratado com placebo, no estudo principal BR.21, e em pelo menos 10% dos doentes pertencentes ao grupo tratado com Tarceva.

Tabela 1: RAMs muito frequentes no ensaio clínico BR.21

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 485			Placebo N = 242		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
Total de doentes com qualquer acontecimento adverso	99	40	22	96	36	22
<i>Infecções e infestações</i>						
Infecção*	24	4	0	15	2	0
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Anorexia	52	8	1	38	5	<1
<i>Afecções oculares</i>						
Conjuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Queratoconjuntivite seca	12	0	0	3	0	0
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>						
Dispneia	41	17	11	35	15	11
Tosse	33	4	0	29	2	0
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia**	54	6	<1	18	<1	0
Náuseas	33	3	0	24	2	0
Vómitos	23	2	<1	19	2	0
Estomatite	17	<1	0	3	0	0
Dor abdominal	11	2	<1	7	1	<1
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>						
Erupção cutânea***	75	8	<1	17	0	0
Prurido	13	<1	0	5	0	0
Pele seca	12	0	0	4	0	0
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>						
Fadiga	52	14	4	45	16	4

* Infecções graves, com ou sem neutropenia, incluíram pneumonia, sépsis e celulite

** Pode originar desidratação, hipocaliemia e insuficiência renal

*** Erupção cutânea incluiu dermatite acneiforme

Noutro estudo de Fase III aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo, o BO18192 (SATURN), Tarceva foi administrado como terapêutica de manutenção após quimioterapia de primeira linha. O SATURN foi realizado em 889 doentes com CPCNP, avançado, recorrente ou metastizado, após uma quimioterapia padrão com base em platina em primeira linha; não foram identificados novos sinais de segurança.

As RAMs mais frequentes observadas em doentes tratados com Tarceva no estudo BO18192 foram erupção cutânea e diarreia (de qualquer Grau, 49% e 20%, respectivamente), a maioria foi de Grau 1/2 de gravidade e não necessitou de tratamento. Ocorreu erupção cutânea e diarreia de Grau 3 em 6% e 2% dos doentes, respectivamente. Não foi observada erupção cutânea ou diarreia de Grau 4. A erupção cutânea e diarreia resultaram na descontinuação de Tarceva em 1% e <1% dos doentes, respectivamente. Foram necessárias alterações de dose (interrupções ou reduções) devido à erupção cutânea e diarreia em 8,3% e 3% dos doentes, respectivamente.

Cancro pancreático (Tarceva administrado concomitantemente com gemcitabina):

As reacções adversas mais frequentes no estudo principal PA.3 em doentes com cancro pancreático em tratamento com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina foram fadiga, erupção cutânea e diarreia. No grupo de Tarceva mais gemcitabina foram notificados casos de erupção cutânea de Grau 3/4, em 5% dos doentes, e diarreia em 5% dos doentes. O tempo mediano até ao aparecimento da erupção cutânea e diarreia foi de 10 e 15 dias, respectivamente. Quer a erupção cutânea quer a diarreia implicaram a redução da dose em 2 % dos doentes e a interrupção do estudo em até 1 % dos doentes em tratamento com Tarceva mais gemcitabina.

Na tabela 2 estão resumidos, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do “National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria” (NCI-CTC), os acontecimentos adversos que ocorreram mais frequentemente ($\geq 3\%$) em doentes tratados com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina comparativamente aos doentes tratados com placebo mais gemcitabina, no estudo principal PA.3, e em pelo menos 10 % dos doentes pertencentes ao grupo tratado com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina.

Tabela 2: RAMs muito frequentes no ensaio clínico PA.3 (grupo 100 mg)

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
Total de doentes com qualquer acontecimento adverso	99	48	22	97	48	16
<i>Infecções e infestações</i>						
Infecção*	31	3	<1	24	6	<1
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>						
Diminuição do peso	39	2	0	29	<1	0
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>						
Depressão	19	2	0	14	<1	0
<i>Doenças do sistema nervoso</i>						
Cefaleia	15	<1	0	10	0	0
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0

Grau NCI-CTC	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<i>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</i>	%	%	%	%	%	%
<i>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</i>						
Tosse	16	0	0	11	0	0
<i>Doenças gastrointestinais</i>						
Diarreia**	48	5	<1	36	2	0
Estomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsia	17	<1	0	13	<1	0
Flatulência	13	0	0	9	<1	0
<i>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</i>						
Erupção cutânea***	69	5	0	30	1	0
Alopecia	14	0	0	11	0	0
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>						
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Fadiga	73	14	2	70	13	2
Arrepios	12	0	0	9	0	0

*Infecções graves, com ou sem neutropenia, incluíram pneumonia, sépsis e celulite

** Pode originar desidratação, hipocaliemia e insuficiência renal

*** Erupção cutânea incluiu dermatite acneiforme

Outras observações:

A avaliação de segurança de Tarceva baseia-se em dados de mais de 1200 doentes tratados com pelo menos uma dose de 150 mg de Tarceva em monoterapia e de mais de 300 doentes que receberam 100 mg ou 150 mg de Tarceva em associação com gemcitabina.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, <1/10); pouco frequentes (>1/1.000, <1/100); raros (>1/10.000, <1/1.000); muito raros (<1/10.000) incluindo comunicações isoladas.

Observaram-se as reacções adversas abaixo descritas em doentes que fizeram tratamento com Tarceva administrado como fármaco único e em doentes que fizeram tratamento com Tarceva juntamente com quimioterapia.

As reacções adversas medicamentosas muito frequentes são apresentadas nas Tabelas 1 e 2. Reacções adversas medicamentosas cuja classe de frequência é diferente são resumidas em seguida.

Doenças gastrointestinais:

Frequentes: Hemorragia gastrointestinal. No decurso dos ensaios clínicos alguns casos foram associados à administração concomitante de varfarina (ver secção 4.5) ou à administração concomitante de AINes.

Pouco frequentes: Perfurações gastrointestinais.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Frequentes: Alopecia.

Frequentes (no PA 3): Pele seca.

Frequentes: Paroniquia.

Pouco frequentes: Hirsutismo, alterações das sobrancelhas e unhas frágeis e soltas.

Pouco frequentes: Reações cutâneas ligeiras, tal como hiperpigmentação.
Muito raros: Casos sugestivos de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica, em alguns casos fatais.

Afecções hepatobiliares:

Muito frequentes (PA.3)

Frequentes (BR 21): Alterações nos valores dos testes da função hepática (incluindo valores aumentados da alanina aminotransferase [ALT], da aspartato aminotransferase [AST] e da bilirrubina). Estas alterações foram quase sempre de natureza ligeira a moderada, transitórias ou associadas a metástases hepáticas.

Raros: Foram notificados casos raros de insuficiência hepática (incluindo casos fatais) durante a utilização de Tarceva. Factores de confundimento incluíram doença hepática pré-existente ou medicação hepatotóxica concomitante (ver secção 4.4)

Afecções oculares:

Frequentes: Queratite.

Frequentes: Conjuntivite no estudo PA.3.

Pouco frequentes: Alterações das pestanas (incluindo pestanas de crescimento interno, crescimento excessivo e espessamento das pestanas).

Muito raros: Ulcerações da córnea e perfurações.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

Frequentes: Epistaxe.

Pouco frequentes: Doença pulmonar intersticial (DPI) grave, incluindo casos fatais, em doentes submetidos a tratamento com Tarceva para tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas ou outros tumores sólidos em estado avançado (ver secção 4.4).

4.9 Sobredosagem

Foram toleradas doses únicas de Tarceva, por via oral, de até 1000 mg de erlotinib, administradas a indivíduos saudáveis, e de até 1600 mg em doentes com cancro. Doses repetidas, de 200 mg duas vezes por dia, em indivíduos saudáveis, foram fracamente toleradas depois de apenas alguns dias de tratamento. Com base nos dados obtidos nestes estudos, podem ocorrer acontecimentos adversos graves como diarreia, erupção cutânea e possivelmente actividade aumentada das aminotransferases hepáticas para doses superiores à dose recomendada. Em caso de suspeita de sobredosagem, deverá suspender-se o tratamento com Tarceva e instituir-se o tratamento sintomático.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antineoplásico, código ATC: L01XE03

O erlotinib é um inibidor da tirosina quinase do receptor do factor de crescimento epidérmico/ receptor tipo 1 do factor de crescimento epidérmico humano (EGFR também conhecido como HER1). O erlotinib inibe fortemente a fosforilação intracelular do EGFR. O EGFR é expresso na superfície das células normais e das células tumorais. Em modelos não-clínicos, a inibição da fosfotirosina EGFR resulta em estase e/ou morte celular.

Cancro do pulmão de células não pequenas (Tarceva administrado em monoterapia):

Manutenção após primeira linha de quimioterapia:

A eficácia e a segurança de Tarceva em manutenção no CPCNP após primeira linha de quimioterapia foram demonstradas num ensaio aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo (BO18192, SATURN). Este estudo foi realizado em 889 doentes com CPCNP localmente avançado ou metastizado, sem progressão após 4 ciclos de quimioterapia baseada em dupletos de platina. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber Tarceva 150 mg ou placebo, oralmente, uma vez por dia, até progressão da doença. O objectivo primário do estudo foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) em todos os doentes e em doentes com um tumor EGFR IHC positivo. A demografia e características iniciais da doença foram adequadamente equilibradas entre os dois braços de tratamento. Doentes com PS ECOG >1 e com co-morbilidades hepáticas ou renais significativas não foram incluídos no estudo.

- Resultados na população ITT (intent-to-treat):

A análise primária da PFS em todos os doentes (n=889) demonstrou um *hazard ratio* (HR) (taxa de risco) da PFS de 0,71 (IC 95%; 0,62 a 0,82; p<0,0001) no grupo Tarceva relativamente ao grupo placebo. A PFS média foi de 22,4 semanas no grupo Tarceva comparativamente a 16,0 semanas no grupo placebo. Os resultados de PFS foram confirmados por uma revisão independente das imagens. Com erlotinib não foi evidente um efeito negativo nos dados de qualidade de vida comparativamente ao placebo.

Na população co-primária de doentes com tumores EGFR IHC positivos (n=621) foi observado um HR da PFS de 0,69 (IC 95%; 0,58 a 0,82; p < 0,0001). A média da PFS foi de 22,8 semanas no grupo Tarceva (com um intervalo de 0,1 a 78,9 semanas) comparativamente a 16,2 semanas no grupo placebo (com um intervalo de 0,1 a 88,1 semanas). A taxa de sobrevivência livre de progressão aos 6 meses foi de 27% e 16%, com Tarceva e placebo, respectivamente.

Relativamente ao objectivo secundário de sobrevivência global, o HR foi de 0,81 (IC 95%; 0,70 a 0,95; p=0,0088). A mediana de sobrevivência global foi de 12,0 meses no grupo Tarceva versus 11,0 meses no grupo placebo.

Doentes com mutações activadoras do EGFR obtiveram o maior benefício (n= 49, HR da PFS = 0,10; IC 95 %; 0,04 a 0,25; p<0,0001). Em doentes com tumores EGFR não mutados (n=388), o HR da PFS foi 0,78 (IC 95%; 0,63 a 0,96; p=0,0185) e o HR da sobrevivência global foi 0,77 (IC 95%; 0,61 a 0,97; p=0,0243).

- Doentes com Doença Estável após quimioterapia:

Doentes com doença estável (SD) (n=487) tiveram um HR da PFS de 0,68 (IC 95%; 0,56 a 0,83; p<0,0001); mediana de 12,1 semanas no grupo Tarceva e 11,3 semanas no grupo placebo) e um HR da sobrevivência global de 0,72 (IC 95%; 0,59 a 0,89; p= 0,0019; mediana de 11,9 meses no grupo Tarceva e 9,6 meses no grupo placebo).

O efeito na sobrevivência global foi explorado em diferentes sub-grupos de doentes com SD tratados com Tarceva. Tal não revelou diferenças qualitativas significativas entre doentes com carcinoma epidermóide (HR 0,67; IC 95%; 0,48-0,92) e adenocarcinoma (HR 0,76; IC 95%; 0,59-1,00) e entre doentes com mutações activadoras do EGFR (HR 0,48; IC 95%; 0,14-1,62) e sem mutações activadoras do EGFR (HR 0,65; IC 95%; 0,48-0,87).

Tratamento após falência de pelo menos um regime prévio de quimioterapia:

A eficácia e segurança do Tarceva como terapêutica de segunda/terceira linha foi demonstrada num ensaio clínico aleatorizado, em regime de dupla-ocultação, controlado por placebo (BR.21), em 731 doentes com cancro do pulmão de células não pequenas localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos, numa proporção de 2:1 para receberem tratamento com 150 mg de Tarceva ou placebo, uma vez por dia por via oral. Os objectivos do ensaio incluíram a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão (PFS), a taxa de resposta, a duração da resposta, o tempo decorrido até agravamento dos sintomas relacionados com o cancro do pulmão (tosse, dispneia e dor) e a segurança. O objectivo principal foi a sobrevivência.

As características demográficas foram bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Cerca de dois terços dos doentes eram do sexo masculino e aproximadamente um terço apresentava uma capacidade de desempenho ECOG, antes do início do tratamento (*baseline*) de 2, enquanto 9 % apresentava uma capacidade de desempenho ECOG de 3. Noventa e três por cento e 92 % de todos os doentes pertencentes ao grupo tratado com Tarceva ou com placebo, respectivamente, tinham sido anteriormente submetidos a tratamento com um regime de quimioterapia que incluía compostos contendo platina e 36 % e 37 % dos doentes, respectivamente, tinham sido anteriormente submetidos a terapêutica com taxanos.

O valor ajustado da probabilidade de risco para morte no grupo tratado com Tarceva relativamente ao grupo placebo foi de 0,73 (IC 95%, 0,60 a 0,87) ($p=0,001$). A percentagem de doentes vivos ao fim de 12 meses foi de 31,2% e 21,5% para o grupo tratado com Tarceva e com placebo, respectivamente. A mediana da sobrevivência global foi de 6,7 meses no grupo tratado com Tarceva (IC 95 %, 5,5 a 7,8 meses) comparativamente com 4,7 meses no grupo placebo (IC 95 %, 4,1 a 6,3 meses).

O efeito na sobrevivência global foi explorado em diferentes subgrupos de doentes. O efeito de Tarceva na sobrevivência global foi semelhante em doentes com capacidade de desempenho (ECOG) inicial (*baseline*) de 2-3 (HR = 0,77, IC 0,6-1,0) ou 0-1 (HR = 0,73, 0,6-0,9), em doentes do sexo masculino (HR = 0,76, IC 0,6-0,9) ou do sexo feminino (HR = 0,80, IC 0,6-1,1), em doentes com idade <65 anos (HR = 0,75, IC 0,6-0,9) ou doentes idosos (HR = 0,79, IC 0,6-1,0), em doentes tratados com um regime anterior (HR = 0,76, IC 0,6-1,0) ou com mais de um regime anterior (HR = 0,75, IC 0,6-1,0), em doentes caucasianos (HR = 0,79, IC 0,6-1,0) ou asiáticos (HR = 0,61, IC 0,4-1,0), em doentes com adenocarcinoma (HR = 0,71, IC 0,6-0,9) ou carcinoma epidermóide (HR = 0,67, IC 0,5-0,9), mas não foi semelhante em doentes com outras histologias (HR = 1,04, IC 0,7-1,5), doentes com doença em estadio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,92, IC 0,7-1,2) ou <estadio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,65, IC 0,5-0,8). Os doentes que nunca fumaram tiveram um muito maior benefício com o erlotinib (HR sobrevivência = 0,42, IC 0,28-0,64) comparativamente com fumadores actuais ou ex-fumadores (HR = 0,87, IC 0,71-1,05).

Dos 45% de doentes com *status* de expressão do EGFR determinado, a probabilidade de risco foi de 0,68 (IC 0,49-0,94) para os doentes com tumores EGFR-positivos e de 0,93 (IC 0,63-1,36) para doentes com tumores EGFR-negativos (determinado por IHQ utilizando um kit EGFR pharmDx, EGFR negativo definido por coloração em menos de 10% das células tumorais). Para os restantes 55% de doentes cujo *status* de expressão do EGFR se desconhecia, a probabilidade de risco foi de 0,77 (IC 0,61-0,98).

A mediana da PFS foi de 9,7 semanas no grupo tratado com Tarceva (IC 95%, 8,4 a 12,4 semanas) comparativamente com 8,0 semanas no grupo tratado com placebo (IC 95%, 7,9 a 8,1 semanas).

A taxa de resposta objectiva, por RECIST, no grupo submetido a tratamento com Tarceva foi de 8,9 % (IC 95 %, 6,4 a 12,0 %).

Os primeiros 330 doentes foram avaliados centralmente (taxa de resposta 6,2%); 401 doentes foram avaliados pelo investigador (taxa de resposta 11,2%).

A mediana da duração da resposta foi de 34,3 semanas, variando entre 9,7 a 57,6 + semanas. A proporção de doentes que apresentaram uma resposta completa, uma resposta parcial ou doença estável foi de 44,0 % e 27,5 %, respectivamente, para os grupos tratados com Tarceva ou com placebo ($p = 0,004$).

Observaram-se ainda vantagens do Tarceva a nível da sobrevivência em doentes que não alcançaram uma resposta tumoral objectiva (por RECIST). Isto foi evidenciado por uma probabilidade de risco para ocorrência de morte de 0,82 (IC 95%, 0,68 a 0,99) entre os doentes cuja melhor resposta foi a estabilização da doença ou doença progressiva.

Tarceva resultou na melhoria dos sintomas ao prolongar significativamente o tempo decorrido até agravamento da tosse, da dispneia e da dor, quando comparado com o placebo.

Cancro pancreático (Tarceva administrado com gemcitabina no estudo PA.3):

A eficácia e segurança de Tarceva em associação com gemcitabina como tratamento em 1ª linha foram avaliadas num ensaio clínico aleatorizado, em regime de dupla ocultação e controlado por placebo em doentes com cancro pancreático metastático, não ressecável, localmente avançado. Os doentes foram aleatoriamente distribuídos para receberem tratamento com Tarceva ou placebo, uma vez por dia, de uma forma contínua mais gemcitabina IV (1000 mg /m², Ciclo 1 – Dias 1, 8, 15, 22, 29, 36 e 43 de um ciclo de 8 semanas); Ciclo 2 e ciclos subsequentes – Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de 4 semanas [dose e regime aprovados para o cancro pancreático, ver Resumo das Características da gemcitabina]. Tarceva ou placebo foram administrados oralmente, uma vez por dia, até à progressão de doença ou toxicidade inaceitável. O objectivo primário foi a sobrevivência global.

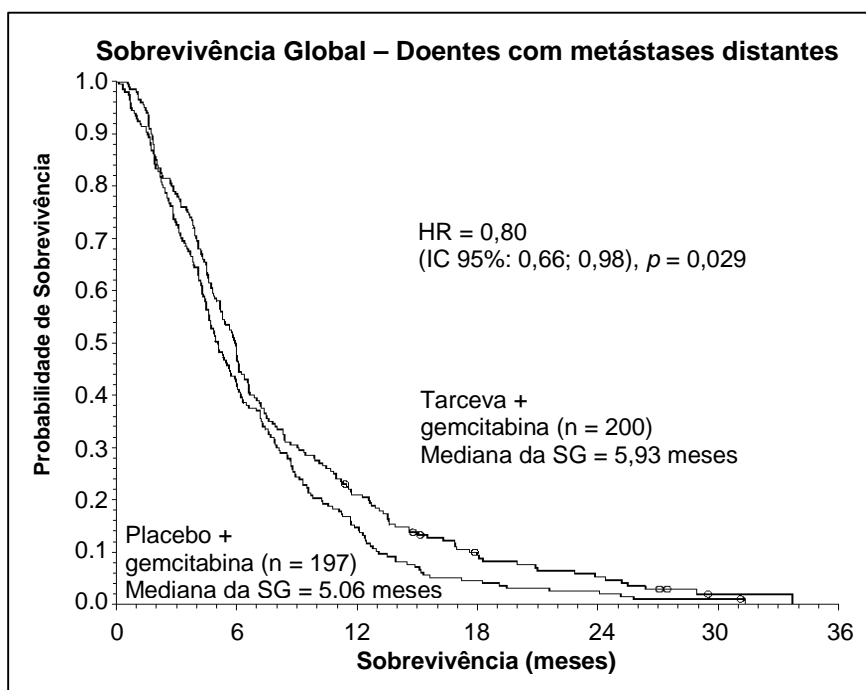
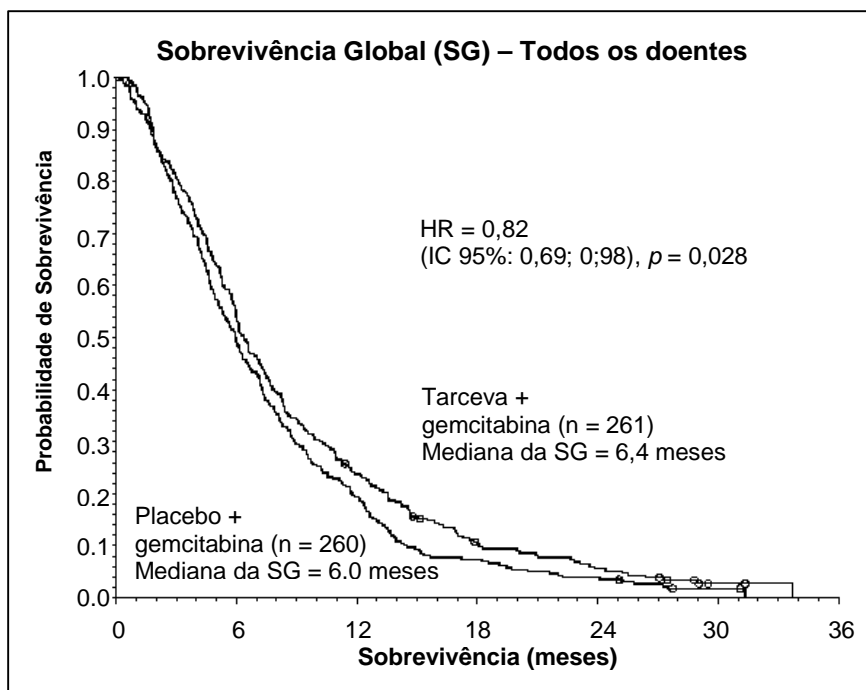
As características iniciais, demográficas e da doença, foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (100 mg de Tarceva mais gemcitabina ou placebo mais gemcitabina), exceptuando uma proporção ligeiramente superior de mulheres no braço de erlotinib/gemcitabina comparando com o braço de placebo/gemcitabina:

Início de estudo	Tarceva	Placebo
Mulheres	51%	44%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 0	31%	32%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 1	51%	51%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 2	17%	17%
Doença metastática no início do estudo	77%	76%

A sobrevivência foi avaliada na população “intenção de tratar”, com base na informação de sobrevivência obtida na fase de *follow-up*. Os resultados são apresentados na tabela seguinte (os resultados para o grupo de doentes com doença metastática ou localmente avançada provêm de uma análise exploratória de subgrupos).

Resultado	Tarceva (meses)	Placebo (meses)	Δ (meses)	IC de Δ	HR*	IC de HR	Valor de p
População geral							
Mediana da Sobrevivência Global	6,4	6,0	0,41	-0,54-1,64	0,82	0,69-0,98	0,028
Média da Sobrevivência global	8,8	7,6	1,16	-0,05-2,34			
População com doença metastática							
Mediana da Sobrevivência Global	5,9	5,1	0,87	-0,26-1,56	0,80	0,66-0,98	0,029
Média da Sobrevivência global	8,1	6,7	1,43	0,17-2,66			
População com doença localmente avançada							
Mediana da Sobrevivência Global	8,5	8,2	0,36	-2,43-2,96	0,93	0,65-1,35	0,713
Média da Sobrevivência global	10,7	10,5	0,19	-2,43-2,69			

* Hazard Ratio (taxa de risco)



Numa análise *post-doc* doentes com situação clínica favorável no início do estudo (baixa intensidade de dor, bom QoL e boa capacidade de desempenho) podem ter maior benefício com Tarceva. O benefício advém principalmente de um baixo valor na escala de dor.

Numa análise *post-doc* doentes tratados com Tarceva que desenvolveram erupção cutânea apresentaram uma sobrevivência global maior comparativamente com doentes que não desenvolveram erupção cutânea (mediana da sobrevivência global de 7,2 meses vs 5 meses, HR 0,61). 90 % dos doentes tratados com Tarceva desenvolveram erupção cutânea nos primeiros 44 dias. O tempo mediano até ao aparecimento da erupção cutânea foi de 10 dias.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: Após administração oral, a concentração plasmática máxima do erlotinib é alcançada em aproximadamente 4 horas. Um estudo realizado em voluntários saudáveis forneceu uma estimativa de 59 % para o valor da biodisponibilidade absoluta. A exposição após uma dose oral pode ser aumentada pela presença de alimentos.

Distribuição: O erlotinib possui um volume de distribuição aparente médio de 232 l e distribui-se nos tecidos tumorais no ser humano. Num estudo de 4 doentes (3 com cancro do pulmão de células não pequenas e 1 com cancro da laringe) submetidos a tratamento com doses diárias de 150 mg de Tarceva por via oral, as amostras de tumor obtidas por excisão cirúrgica realizada no dia 9 do tratamento, revelaram concentrações médias de erlotinib no tumor de cerca de 1,185 ng/g de tecido. Isto corresponde a uma média global de 63 % (entre 5-161 %) da concentração plasmática máxima no estado de equilíbrio. Os principais metabolitos activos estavam presentes no tumor em concentrações médias de 160 ng/g de tecido, o que corresponde a uma média global de 113 % (entre 88-130 %) da concentração plasmática máxima observada no estado de equilíbrio. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95 %. O erlotinib liga-se à albumina sérica e à alfa-1 glicoproteína ácida.

Metabolismo: No ser humano, o erlotinib é metabolizado no fígado pelos citocromos hepáticos, especialmente pelo CYP3A4 e, em menor extensão, pelo CYP1A2. O metabolismo extra-hepático pelo CYP3A4 no intestino, pelo CYP1A1 no pulmão e pelo 1B1 no tecido tumoral, contribui potencialmente para a depuração metabólica do erlotinib.

Estão identificadas 3 grandes vias metabólicas: 1) a O-desmetilação de uma das cadeias laterais ou de ambas, seguida da oxidação nos respectivos ácidos carboxílicos; 2) a oxidação da fracção acetileno seguida pela hidrólise no ácido aril-carboxílico; e 3) a hidroxilação aromática da fracção fenilacetileno. Os principais metabolitos do erlotinib, OSI-420 e OSI-413, produzidos por O-desmetilação de uma das cadeias laterais demonstraram potência comparável à do erlotinib nos ensaios não-clínicos *in vitro* e nos modelos tumorais *in vivo*. Estão presentes no plasma em níveis <10 % do erlotinib e revelam parâmetros farmacocinéticos semelhantes aos do erlotinib.

Eliminação: O erlotinib é excretado predominantemente sob a forma de metabolitos nas fezes (>90 %), e só uma pequena parte (aproximadamente 9 %) de uma dose oral, é eliminada através do rim. Menos de 2 % da dose administrada por via oral é excretada sob a forma de composto original. Uma análise farmacocinética populacional, em 591 doentes tratados com Tarceva em monoterapia, mostra uma depuração aparente média de 4,47 l/hora, com uma semi-vida média de 36,2 horas. Por conseguinte, espera-se que o tempo para atingir a concentração plasmática no estado de equilíbrio seja aproximadamente 7-8 dias.

Farmacocinética em populações especiais:

Com base numa análise farmacocinética populacional, não se observou relação clinicamente significativa entre a depuração aparente esperada e a idade dos doentes, o seu peso, sexo e raça. Os factores atribuíveis ao doente e que se relacionaram com a farmacocinética do erlotinib foram a bilirrubina sérica total, a alfa-1 glicoproteína ácida e o tabagismo. Concentrações séricas aumentadas de bilirrubina total e de alfa-1 glicoproteína ácida foram associadas a uma depuração de erlotinib reduzida. Não é clara a relevância clínica destas diferenças. No entanto, os fumadores apresentaram uma taxa de depuração de erlotinib aumentada. Este facto foi confirmado num estudo farmacocinético realizado em indivíduos saudáveis, não fumadores e fumadores de cigarros, que receberam uma única dose oral de 150 mg de erlotinib. A mediana geométrica da C_{max} foi de 1056 ng/ml nos não fumadores e 689 ng/ml nos fumadores, com um rácio mediano dos fumadores para os não fumadores de 65,2% (IC 95 %: 44,3 a 95,9; $p = 0,031$). A mediana geométrica da AUC_{0-inf} foi 18726 ng•h/ml nos não fumadores e 6718 ng•h/ml nos fumadores, com um rácio mediano de 35,9 % (IC 95 %: 23,7 a 54,3; $p < 0,0001$). A mediana geométrica da C_{24h} foi 288 ng/ml nos não fumadores e 34,8 ng/ml nos fumadores, com um ratio mediano de 12,1 % (95 % IC: 4,82 a 30,2; $p = 0,0001$).

No estudo principal de Fase III no CPCNP, os fumadores atingiram concentrações plasmáticas de erlotinib no estado estacionário de 0,65 µg/ml (n=16), aproximadamente 2 vezes menor que os

ex-fumadores ou doentes que nunca fumaram (1,28 µg/ml, n=108). Este efeito foi acompanhado por um aumento de 24% na depuração plasmática aparente de erlotinib. Num estudo de fase I, com aumento gradual de dose, em doentes fumadores com CPCNP, a análise farmacocinética no estado estacionário indicou um aumento proporcional à dose na exposição ao erlotinib quando a dose de Tarceva foi aumentada de 150 mg para uma dose máxima tolerada de 300 mg. Neste estudo, com uma dose de 300 mg em fumadores, a concentração plasmática no estado estacionário foi de 1,22 µg/ml (n=17).

Com base nos resultados de estudos de farmacocinética, os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar quando em tratamento com Tarceva, pois caso contrário, as concentrações plasmáticas podem estar reduzidas.

Com base na análise farmacocinética populacional, a presença de opióides parece aumentar a exposição em cerca de 11%.

Realizou-se uma segunda análise farmacocinética populacional que incluía informação do erlotinib referente a 204 doentes com cancro pancreático, que receberam erlotinib mais gemcitabina. Esta análise demonstrou que as co-variáveis que afectam a depuração do erlotinib nos doentes incluídos no estudo pancreático foram muito semelhantes às observadas na análise farmacocinética anterior referente a apenas um fármaco. Não foram identificados novos efeitos decorrentes de co-variáveis. A administração concomitante da gemcitabina não afectou a depuração plasmática do erlotinib.

Não se realizaram estudos específicos em doentes pediátricos ou idosos.

Compromisso hepático: O erlotinib é eliminado essencialmente através do fígado. Em doentes com tumores sólidos e insuficiência hepática moderada (pontuação Child-Pugh 7-9), a média geométrica da AUC_{0-t} de erlotinib e a C_{max} foram de 27000 ng•h/ml e 805 ng/ml, respectivamente, em comparação com 29300 ng•h/ml e 1090 ng/ml em doentes com função hepática normal, incluindo doentes com carcinoma hepatocelular primário ou metástases hepáticas. Embora a C_{max} tenha sido estatisticamente menor nos doentes com insuficiência hepática moderada, esta diferença não é considerada clinicamente relevante. Não existem dados disponíveis relativos à influência da disfunção hepática grave na farmacocinética do erlotinib. Na análise farmacocinética populacional, concentrações plasmáticas aumentadas de bilirrubina total foram associadas a uma menor velocidade de eliminação do erlotinib.

Compromisso renal: O erlotinib e os seus metabolitos não são excretados de forma significativa pelo rim, uma vez que menos de 9 % de uma dose única é excretada na urina. Na análise farmacocinética populacional, não se observou relação clinicamente significativa entre a depuração do erlotinib e a depuração da creatinina, no entanto não existem dados disponíveis para doentes com depuração da creatinina <15 ml/min.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos da administração prolongada, observados em pelo menos uma espécie animal ou pelo menos num dos estudos, incluíram efeitos na córnea (atrofia, ulceração), na pele (degeneração folicular e inflamação, vermelhidão e alopecia), no ovário (atrofia), no fígado (necrose hepática), no rim (necrose papilar renal e dilatação tubular) e no tracto gastrointestinal (atraso no esvaziamento gástrico e diarreia). A contagem de eritrócitos diminuiu e a dos leucócitos, especialmente a dos neutrófilos, aumentou. Observou-se aumento, relacionado com o tratamento, nas ALT, AST e bilirrubina. Estes efeitos observaram-se para níveis de exposição ao fármaco bastante inferiores aos valores de exposição clinicamente relevantes.

Tendo em conta o mecanismo de acção, o erlotinib tem potencial para se comportar como teratogénico. Os dados obtidos a partir dos testes de toxicologia reprodutiva, no rato e no coelho, em doses próximas da dose máxima tolerada e/ou de doses tóxicas para a mãe, mostraram a existência de toxicidade reprodutiva (embriotoxicidade no rato, reabsorção embrionária e fetotoxicidade no coelho) e a nível do desenvolvimento (diminuição do crescimento e da sobrevivência no rato), mas o fármaco

não foi teratogénico nem afectou a fertilidade. Estes efeitos foram observados para níveis de exposição clinicamente relevantes.

O erlotinib apresentou um resultado negativo nos estudos convencionais de genotoxicidade. Não se realizaram estudos de carcinogenicidade.

Observou-se uma ligeira reacção de fototoxicidade cutânea no rato após radiação UV.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460)
Carboximetilamido sódico Tipo A
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio (E470 b)

Revestimento do comprimido:

Hidroxipropilcelulose (E463)
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Hipromelose (E464)

Tinta de impressão castanha:

Goma laca (E904)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC selado com película de alumínio com 30 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City

AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/311/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

19 Setembro 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

A TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, 4.2.)

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

Plano de Gestão do Risco

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a efectuar os estudos e as actividades de farmacovigilância adicionais detalhadas no Plano de Farmacovigilância, tal como acordado na versão 1.1 do Plano de Gestão do Risco (PGR) apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as actualizações subseqüentes do PGR acordadas pelo CHMP.

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, qualquer actualização do PGR deve ser submetido ao mesmo tempo que o Relatório Periódico de Segurança (RPS) seguinte.

Além disso, deve ser submetido um PGR actualizado:

- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas actuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas actividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objectivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da EMEA.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película
Erlotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/311/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tarceva 25 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película
Erlotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Ltd.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 100 mg comprimidos revestidos por película
Erlotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/311/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tarceva 100 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 100 mg comprimidos revestidos por película
Erlotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Ltd.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 150 mg comprimidos revestidos por película
Erlotinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 150 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações consulte o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/311/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tarceva 150 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 150 mg comprimidos revestidos por película
Erlotinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration Ltd.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Tarceva 25 mg Comprimidos revestidos por película
Tarceva 100 mg Comprimidos revestidos por película
Tarceva 150 mg Comprimidos revestidos por película
Erlotinib

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Tarceva e para que é utilizado
2. Antes de tomar Tarceva
3. Como tomar Tarceva
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Tarceva
6. Outras informações

1. O QUE É TARCEVA E PARA QUE É UTILIZADO

Tarceva é um medicamento usado para tratar o cancro impedindo a actividade de uma proteína chamada receptor do factor de crescimento epidérmico. Sabe-se que esta proteína está envolvida no crescimento e disseminação das células cancerosas.

Este medicamento pode ser-lhe prescrito se tem um cancro das células não pequenas do pulmão num estado avançado. Pode ser prescrito se a sua doença permanecer sem agravamento após quimioterapia inicial ou se a quimioterapia anterior não ajudou a controlar a sua doença.

Este medicamento pode também ser-lhe prescrito em associação com outro medicamento denominado gemcitabina se tem um cancro do pâncreas numa fase metastática.

2. ANTES DE TOMAR TARCEVA

Não tome Tarceva:

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao erlotinib ou a qualquer outro componente de Tarceva.

Tome especial cuidado com Tarceva:

- se estiver a tomar outros medicamentos que podem aumentar ou diminuir a quantidade de erlotinib no sangue (por exemplo antifúngicos como o cetoconazol, inibidores da protease, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina ou hipericão). Em determinadas circunstâncias estes medicamentos podem diminuir a eficácia ou intensificar os efeitos secundários do Tarceva e o médico pode decidir alterar o tratamento. O seu médico pode evitar usar estes medicamentos durante o tratamento com Tarceva
- se estiver a tomar anticoagulantes (como a varfarina ou outros derivados da cumarina) uma vez que Tarceva pode aumentar o risco de hemorragia e o seu médico vai querer controlá-lo regularmente através de análises ao sangue.

Leia também a secção seguinte “Tomar Tarceva com outros medicamentos”.

Deve informar o seu médico:

- se sentiu uma súbita dificuldade em respirar acompanhada de tosse ou febre, uma vez que o seu médico pode precisar de o tratar com outros medicamentos e interromper o seu tratamento com Tarceva;
- se tiver diarreia uma vez que o seu médico pode ter que o tratar com um anti-diarreico (por exemplo com loperamida);
- imediatamente, se tiver diarreia intensa ou persistente, náuseas, perda do apetite ou vómitos, uma vez que o seu médico pode ter que interromper o tratamento com Tarceva, e pode necessitar de o tratar no hospital.
- se sentir uma dor forte no abdómen, bolhas ou grave descamação da pele, ou problemas nos olhos (por exemplo dor no olho), agudos ou que se agravam. O seu médico poderá necessitar interromper ou parar o tratamento.

Leia também a secção 4 “Efeitos secundários possíveis”.

Não se sabe se o Tarceva tem um efeito diferente no caso de o seu fígado ou o seu rim não estarem a funcionar correctamente. Não se recomenda o tratamento com este medicamento se tiver uma doença grave no fígado ou no rim.

Será tratado pelo seu médico com precaução se tiver uma doença que origina alterações no processo de glucuronidação, como acontece na síndrome de Gilbert.

É aconselhado a deixar de fumar, se estiver em tratamento com Tarceva, uma vez que fumar pode diminuir a quantidade de medicamento no sangue.

Ao tomar Tarceva com outros medicamentos:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Ao tomar Tarceva com alimentos e bebidas:

Não tome Tarceva com alimentos.

Crianças e adolescentes

Tarceva não foi estudado em doentes com idade inferior a 18 anos. O tratamento com este medicamento não é recomendado em crianças e adolescentes.

Gravidez e aleitamento

Evite engravidar durante o tratamento com Tarceva. Se existir risco de engravidar deve usar contracepção durante o tratamento e durante pelo menos 2 semanas após ter tomado o último comprimido.

Se engravidar durante o tratamento com Tarceva, informe imediatamente o seu médico. O médico decidirá se o tratamento deverá ou não prosseguir.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Não amamente durante o tratamento com Tarceva.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

Tarceva não foi estudado quanto aos seus possíveis efeitos na capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas mas é muito improvável que o seu tratamento venha a afectar essas capacidades.

Informações importantes sobre alguns componentes de Tarceva:

Tarceva contém um açúcar designado por lactose mono-hidratada. Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares fale com ele antes de tomar Tarceva.

3. COMO TOMAR TARCEVA

Tomar Tarceva sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O comprimido deve ser tomado pelo menos uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos.

Caso tenha cancro do pulmão das células não pequenas, a dose habitual é de um comprimido de Tarceva 150 mg cada dia.

Caso tenha cancro do pâncreas metastático, a dose habitual é de um comprimido de Tarceva 100 mg cada dia. O Tarceva é administrado em associação com a gemcitabina.

O seu médico pode ajustar a sua dose em 50 mg de cada vez. Para os diferentes regimes posológicos, o Tarceva encontra-se disponível em concentrações de 25 mg, 100 mg e 150 mg.

Se tomar mais Tarceva do que deveria:

Contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Pode apresentar um aumento dos efeitos secundários e o médico pode decidir interromper o seu tratamento.

Caso se tenha esquecido de tomar Tarceva:

Se se esquecer de tomar uma ou mais doses de Tarceva, contacte o seu médico ou farmacêutico logo que possível.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Tarceva:

É importante que continue a tomar Tarceva todos os dias enquanto o seu médico lhe disser para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Tarceva pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Efeitos secundários muito frequentes (que ocorrem em mais de 1 em cada 10 doentes) são erupção cutânea e diarreia, bem como comichão, pele seca, perda de cabelo, irritação dos olhos devido a conjuntivite/queratoconjuntivite, perda de apetite, diminuição de peso, náusea, vômitos, irritação da boca, dor de estômago, indigestão, flatulência, cansaço, febre, arrepios, dificuldade em respirar, tosse, infecção, dor de cabeça, sensação de alterações na pele ou extremidades adormecidas, depressão e valores alterados nos testes de funcionamento do fígado. Raramente (em menos de 1 em cada 1000 doentes) observaram-se casos de insuficiência hepática. Se os valores dos testes ao sangue indicam alterações graves da sua função hepática, o seu médico pode interromper o seu tratamento.

A diarreia grave e persistente pode originar níveis baixos de potássio no sangue e insuficiência renal, particularmente se ao mesmo tempo estiver a receber outros tratamentos com quimioterapia. Se tiver diarreia mais grave ou persistente, contacte o seu médico imediatamente, uma vez que pode necessitar de ser tratado no hospital.

Em áreas expostas ao sol pode ocorrer ou agravar-se a erupção cutânea. Se se expõe ao sol poderá ser recomendável a utilização de roupa protectora e/ou protector solar (por exemplo contendo mineral).

Efeitos secundários frequentes (que ocorrem em menos de 1 em cada 10 doentes) são hemorragia no estômago ou nos intestinos e hemorragia no nariz e irritação dos olhos devido a queratite.

Contacte o seu médico logo que possível se tiver algum dos efeitos secundários anteriormente descritos. Nalguns casos, o seu médico pode ter que diminuir a dose de Tarceva que está a tomar ou interromper o tratamento.

Um efeito secundário grave e pouco frequente (que ocorre em menos de 1 em cada 100 doentes) é uma forma rara de irritação dos pulmões, chamada doença intersticial pulmonar. Esta doença também pode estar relacionada com a progressão natural da sua situação clínica e, nalguns casos, pode ser fatal. Se sentir uma súbita dificuldade em respirar, associada a tosse ou febre **contacte imediatamente o seu médico** uma vez que pode estar com essa doença. O seu médico pode decidir parar definitivamente o seu tratamento com Tarceva.

Foram observadas alterações do cabelo e das unhas. Estes casos foram maioritariamente não graves. Incluíram reacções inflamatórias à volta da unha (frequentes), excesso de pêlos no corpo e face distribuídos segundo um padrão masculino (pouco frequentes), alterações das pestanas e sobrancelhas (pouco frequentes), e unhas frágeis e soltas (pouco frequentes).

Pouco frequentemente (ocorrendo em menos de 1 em cada 100 doentes) foram observadas perfurações gastrointestinais. Informe o seu médico se tem uma dor forte no seu abdómen. Informe também o seu médico se teve úlceras pépticas ou doença diverticular no passado, pois tal pode aumentar o risco.

Muito raramente (em menos de 1 em cada 10.000 doentes) foram observados os seguintes efeitos secundários: casos de ulceração ou perfuração da córnea, bolhas ou esfoliação grave da pele (sugestivo de síndrome de Stevens-Johnson).

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR TARCEVA

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Tarceva após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após EXP ou VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Tarceva

- **A substância activa** do Tarceva é o erlotinib. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg, 100 mg ou 150 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib) dependendo da concentração.
- **Os outros componentes** são:
Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, carboximetilamido sódico Tipo A, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.
Revestimento do comprimido: hipromelose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, macrogol.
Tinta de impressão:
Tarceva 25 mg: Goma laca, óxido de ferro amarelo
Tarceva 100 mg: Goma laca, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro negro, dióxido de titânio
Tarceva 150 mg: Goma laca, óxido de ferro vermelho

Qual o aspecto de Tarceva e conteúdo da embalagem:

Tarceva 25 mg apresenta-se como um comprimido revestido por película, branco a amarelado, redondo, com “Tarceva 25” e o logo impresso em amarelo acastanhado numa das faces, e encontra-se disponível em embalagens de 30 comprimidos.

Tarceva 100 mg apresenta-se como um comprimido revestido por película, branco a amarelado, redondo, com “Tarceva 100” e o logo impresso em cinzento numa das faces, e encontra-se disponível em embalagens de 30 comprimidos.

Tarceva 150 mg apresenta-se como um comprimido revestido por película, branco a amarelado, redondo, com “Tarceva 150” e o logo impresso em castanho numa das faces, e encontra-se disponível em embalagens de 30 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

Fabricante:

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

(See United Kingdom)

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.