ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película
Tarceva 100 mg comprimidos revestidos por película
Tarceva 150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

Tarceva 100 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

Tarceva 150 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de erlotinib (sob a forma de cloridrato de erlotinib).

Excipientes com efeito conhecido

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película de 25 mg contém 27.43 mg de lactose mono-hidratada.

Tarceva 100 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película de 100 mg contém 69.21 mg de lactose mono-hidratada.

Tarceva 150 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película de 150 mg contém 103.82 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos brancos a amarelados, redondos, biconvexos, com ‘T 25’ gravado numa das faces.

Tarceva 100 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos brancos a amarelados, redondos, biconvexos, com ‘T 100’ gravado numa das faces.

Tarceva 150 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos brancos a amarelados, redondos, biconvexos, com ‘T 150’ gravado numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas (CPCNP)
Tarceva está indicado no tratamento de primeira linha de doentes com cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado ou metastizado com mutações ativadoras do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).

Tarceva está também indicado no tratamento de manutenção em doentes com CPCNP localmente avançado ou metastizado com mutações ativadoras do EGFR, com doença estável, após uma quimioterapia de primeira linha.

Tarceva está também indicado no tratamento de doentes com CPCNP, localmente avançado ou metastizado, após falência de pelo menos um regime de quimioterapia. Em doentes com tumores sem mutações activadores do EGFR, Tarceva está indicado quando outras opções de tratamento não são consideradas adequadas.

Ao prescrever Tarceva devem ser tidos em consideração os fatores associados à sobrevivência prolongada.

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

Cancro do pâncreas
Tarceva, em associação com gemcitabina, está indicado no tratamento de doentes com cancro pancreático metastático.

Ao prescrever Tarceva devem tomar-se em consideração os fatores associados ao aumento da sobrevivência (ver secções 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.

Doentes com Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas
O teste da mutação do EGFR deve ser realizado de acordo com as indicações aprovadas (ver secção 4.1).

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

Doentes com cancro do pâncreas
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 do pâncreas). 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, a dose 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 reações 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.

População pediátrica
A segurança e eficácia de erlotinib nas indicações aprovadas não foram estabelecidas 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. Em doentes que continuam a fumar cigarros, a dose de 300 mg não demonstrou aumento da eficácia no tratamento de segunda linha após falência da quimioterapia, em comparação com a dose recomendada de 150 mg. Os dados de segurança foram comparáveis entre as doses de 300 mg e de 150 mg; no entanto houve um aumento numérico na incidência de erupção cutânea, de doença pulmonar intersticial e de diarreia nos doentes a receber a dose mais elevada de erlotinib. Os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar (ver secções 4.4, 4.5, 5.1 e 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao erlotinib ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Avaliação do estado mutacional do EGFR
Ao considerar o uso de Tarceva em primeira linha ou terapêutica de manutenção para o CPCNP localmente avançado ou metastizado, é importante que seja determinado o estado mutacional do EGFR do doente.

Deve ser realizado, de acordo com a prática clínica local, um teste validado, robusto, fiável e sensível com um limiar de positividade pré-especificado e com comprovada utilidade na determinação do estado mutacional do EGFR, usando ADN tumoral recolhido de uma amostra de tecido ou ADN livre circulante (ADNlc) obtido a partir de uma amostra de sangue (plasma).

Se for usado um teste de ADNlc obtido do plasma e o resultado for negativo para mutações ativadoras, deve-se realizar, sempre que possível, um teste ao tecido devido a potenciais resultados falsos negativos do teste obtido a partir do plasma.

Fumadores
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 secções 4.2, 4.5, 5.1 e 5.2).

Doença Pulmonar Intersticial
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 do pâncreas 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. Numa meta-análise dos ensaios clínicos controlados aleatorizados do CPCNP

(excluindo estudos de fase I e fase II de braço único, devido à falta de grupos controlo) a incidência de acontecimentos do tipo DPI foi de 0,9% com Tarceva comparativamente a 0,4% em doentes nos braços controlo. No estudo do cancro do pâncreas, 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. 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 fatores de confundimento ou contributivos, tais como o tratamento concomitante ou prévio com quimioterapia, radioterapia prévia, doença pré-existente do parênquima pulmonar, doença pulmonar metastizada ou infeções pulmonares. A incidência mais alta de DPI (aproximadamente 5% com uma taxa de mortalidade de 1,5%) é observada entre os doentes participantes nos estudos conduzidos no Japão.

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 quanto à 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).

Diarreia, desidratação, desequilíbrio eletrolítico e insuficiência renal
Ocorreu diarreia (incluindo casos muito raros com desenlace fatal) 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 vómitos 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, vómitos 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 fatores de risco agravantes (especialmente quimioterapia e outras medicações concomitantes, 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 reidratação intensa por via intravenosa. Adicionalmente, em doentes em risco de desidratação, a função renal e os eletrólitos plasmáticos incluindo o potássio, devem ser monitorizados.

Hepatotoxicidade
Durante a utilização de Tarceva foram notificados casos graves de lesão hepática induzida por fármacos (DILI), incluindo hepatite, hepatite aguda e insuficiência hepática (incluindo casos fatais). Os fatores de risco podem incluir doença hepática pré-existente ou medicação hepatotóxica concomitante. Recomenda-se a realização de testes periódicos da função hepática durante o tratamento com Tarceva. A frequência de monitorização da função hepática deve ser aumentada em doentes com compromisso hepático ou obstrução biliar pré-existente. Deve proceder-se à avaliação clínica atempada e avaliação dos testes da função hepática em doentes que relatem sintomas que possam ser indicativos de lesão hepática. A administração 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.

Perfuração gastrointestinal
Os doentes em tratamento com Tarceva apresentam maior risco de desenvolver perfuração gastrointestinal, a qual foi observada pouco frequentemente (incluindo alguns casos com desenlace fatal). Os doentes em tratamento concomitante com agentes antiangiogénicos, corticosteroides, 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).

Patologias bolhosas e de esfoliação da pele
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. Os doentes com patologias bolhosas e de esfoliação da pele devem ser testados quanto à presença de infeção cutânea e tratados de acordo as orientações locais.

Afeções oculares
Os doentes que apresentem sinais e sintomas sugestivos de queratite, como sejam o aparecimento agudo ou o agravamento de: inflamação ocular, lacrimejo, sensibilidade à luz, visão turva, dor ocular e/ou vermelhidão dos olhos, devem ser encaminhados imediatamente para um especialista em oftalmologia. Se o diagnóstico de queratite ulcerosa for confirmado, o tratamento com Tarceva deverá ser interrompido ou descontinuado. Se for diagnosticada queratite, os benefícios e riscos de continuar o tratamento devem ser cuidadosamente considerados. Tarceva deve ser usado com precaução em doentes com história de queratite, queratite ulcerosa ou secura ocular grave. O uso de lentes de contacto é também um fator de risco para queratite e ulceração. Foram notificados casos muito raros de perfuração ou ulceração da córnea durante o tratamento com Tarceva (ver secção 4.8).

Interações com outros medicamentos
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).

Outras formas de interação
O erlotinib é caracterizado por uma diminuição na solubilidade para valores de pH superiores a 5. Medicamentos que alterem o pH do trato gastrointestinal (GI) 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 coadministrado 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.

Excipientes com efeito conhecido
Os comprimidos contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (menos do que 23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, Tarceva é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Erlotinib e outros substratos do CYP
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 ativo aumentou em cerca de 60% e 48% para a AUC e C_{max}, respetivamente. 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 reações adversas relacionadas com erlotinib, a dose de erlotinib pode ser reduzida.

O pré-tratamento ou a coadministração 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 afetar os parâmetros farmacocinéticos do paclitaxel, substrato do CYP3A4/2C8, administrado concomitantemente. Desta forma, são improváveis interações significativas na *clearance* de outros substratos do CYP3A4.

A inibição da glucuronidação pode causar interações 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 interação com substâncias ativas que sejam metabolizadas por estas enzimas, ou que sejam seus inibidores ou indutores.

Os inibidores potentes da atividade 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 atividade 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 eletrólitos 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 ativas em associação com o erlotinib. Sempre que possível, devem ser considerados tratamentos alternativos, que não tenham uma forte atividade indutora do CYP3A4.

Erlotinib e anticoagulantes derivados da cumarina
Foi notificado um aumento do Quociente Normalizado Internacional (INR) e de episódios hemorrágicos, que em alguns casos foram fatais, em doentes tratados com Tarceva, devido a interação com anticoagulantes derivados da cumarina, incluindo a varfarina. Os doentes em tratamento com anticoagulantes derivados da cumarina devem ser monitorizados regularmente relativamente a quaisquer alterações no tempo de protrombina ou do INR.

Erlotinib e estatinas
A associação de Tarceva e uma estatina pode aumentar o potencial de miopatia induzida por estatina, incluindo rabdomiólise, que foi observada raramente.

Erlotinib e fumadores
Os resultados de um estudo de interação farmacocinética indicam uma redução significativa de 2,8; 1,5 e 9 vezes na AUC_{inf}, C_{max} e concentração plasmática às 24 horas, respetivamente, após a administração de Tarceva a fumadores, comparativamente a não fumadores. Assim, 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 serão reduzidas. Com base nos dados do estudo CURRENTS, não se observou evidência de benefício de uma dose mais elevada de 300 mg de erlotinib, quando comparada com a dose recomendada de 150 mg nos fumadores ativos. Os dados de segurança foram comparáveis entre as doses de 300 mg e de 150 mg; no entanto houve um aumento numérico na incidência de erupção cutânea, de doença pulmonar intersticial e de diarreia nos doentes a receber a dose mais elevada de erlotinib (ver secções 4.2, 4.4, 5.1 e 5.2).

Erlotinib e inibidores da glicoproteína P
O erlotinib é um substrato para o transportador de substâncias ativas 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 interação, por ex. toxicidade para o SNC, não foram estabelecidas. Deve ter-se cuidado nestas situações.

Erlotinib e medicamentos que alteram o pH
O erlotinib é caracterizado por uma diminuição na solubilidade para valores de pH superiores a 5. Os medicamentos que alterem o pH do trato gastrointestinal (GI) superior podem modificar a solubilidade do erlotinib e consequentemente a sua biodisponibilidade. A administração simultânea de erlotinib e omeprazol, um inibidor da bomba de protões, diminuiu a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] em 46% e 61%, respetivamente. Não houve alteração do T_{max} ou da semivida. A administração concomitante de Tarceva com 300 mg de ranitidina, um antagonista do recetor H2, reduziu a exposição ao erlotinib [AUC] e a concentração máxima [C_{max}] em 33% e 54%, respetivamente. 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%, respetivamente. 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 protões. 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.

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

Erlotinib e Carboplatina/Paclitaxel
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 AUC_{0-48} total da platina.

Apesar de estatisticamente significativa, a magnitude desta diferença não é considerada clinicamente relevante. Na prática clínica outros fatores 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.

Erlotinib e Capecitabina
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.

Erlotinib e inibidores do proteosoma
Devido ao mecanismo de ação, é expectável que os inibidores dos proteosomas, incluindo o bortezomib, influenciem o efeito dos inibidores do EGFR, incluindo o erlotinib. Esta influência é suportada por estudos pré-clínicos e dados clínicos limitados que demonstram a degradação do EGFR pelos proteosomas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados adequados sobre a utilização de erlotinib em mulheres grávidas. Os estudos realizados em animais não revelaram evidência de teratogenicidade ou parto anormal. No entanto, não pode ser excluído um efeito adverso na gravidez, pois estudos no rato e no coelho revelaram aumento da letalidade embrio/fetal (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Mulheres em idade fértil
As mulheres em idade fértil devem ser advertidas a evitar uma gravidez durante o tratamento com Tarceva. Devem ser utilizados métodos contracetivos adequados 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.

Amamentação
Desconhece-se se o erlotinib é excretado no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto de Tarceva na produção de leite ou a sua presença no leite materno. Como o potencial perigo para o lactente amamentado é desconhecido, as mães devem ser advertidas a não amamentar durante o tratamento com Tarceva e, pelo menos, durante 2 semanas após a última toma.

Fertilidade
Os estudos realizados em animais não revelaram evidência de fertilidade afetada. No entanto, não pode ser excluído um efeito adverso na fertilidade, pois estudos em animais revelaram efeitos nos parâmetros reprodutivos (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

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

Resumo do perfil de segurança
A avaliação de segurança de Tarceva baseia-se em dados de mais de 1500 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.

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

Tratamento de primeira linha em doentes com mutações EGRF

Num ensaio aberto, aleatorizado, de fase III, ML20650, realizado em 154 doentes, a segurança de Tarceva no tratamento de primeira linha de doentes com CPCNP com mutações ativadoras do EGFR foi avaliada em 75 doentes.

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentes observadas em doentes tratados com Tarceva no estudo ML20650 foram erupção cutânea e diarreia, sendo a maioria de Grau 1/2 de gravidade e gerível sem intervenção. Está disponível informação completa relativa ao grau e à incidência de erupção cutânea e diarreia em todos os estudos clínicos na secção "Descrição de reações adversas selecionadas", abaixo.

Tratamento de manutenção

Em dois outros estudos de Fase III aleatorizados, em regime de dupla ocultação, controlados por placebo, o BO18192 (SATURN) e o BO25460 (IUNO), Tarceva foi administrado como terapêutica de manutenção após quimioterapia de primeira linha. Estes estudos foram realizados num total de 1532 doentes com CPCNP, avançado, recorrente ou metastizado, após tratamento de primeira linha padrão, com quimioterapia à base de platina.

As RAMs mais frequentes observadas em doentes tratados com Tarceva nos estudos BO18192 e BO25460 foram erupção cutânea e diarreia.

Tratamento de segunda linha e seguintes

Num estudo aleatorizado em regime de dupla ocultação (BR.21; Tarceva administrado como terapêutica de segunda linha) as reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas foram erupção cutânea e diarreia. A maior parte destas reações apresentaram gravidade de Grau 1/2 e foram controladas sem intervenção. A mediana do tempo decorrido até ao aparecimento de erupção cutânea foi de 8 dias, enquanto que para a diarreia foi de 12 dias.

Cancro do pâncreas (Tarceva administrado concomitantemente com gemcitabina)

As reações adversas mais frequentes no estudo principal PA.3 em doentes com cancro do pâncreas em tratamento com 100 mg de Tarceva mais gemcitabina foram fadiga, erupção cutânea e diarreia. O tempo mediano até ao aparecimento da erupção cutânea e diarreia foi de 10 dias e 15 dias, respetivamente.

Resumo tabelado das reações adversas

Na tabela 1 encontra-se resumida a incidência de RAMs de ensaios clínicos e em contexto pós-comercialização, notificadas com Tarceva apenas ou em associação com quimioterapia. As reações adversas medicamentosas encontram-se listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa medicamentosa baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Em cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Resumo das RAMs de ensaios clínicos e em contexto pós-comercialização, por classe de frequência:

Infeções e infestações	
Muito frequentes	infeção*
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes	anorexia, diminuição do peso

Perturbações do foro psiquiátrico	
Muito frequentes	depressão
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	neuropatia, cefaleia
Afeções oculares	
Muito frequentes	queratoconjuntivite seca
Frequentes	queratite, conjuntivite
Pouco frequentes	alterações das pestanas*
Muito raros	perfurações da córnea, ulcerações da córnea, uveíte
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	dispneia, tosse
Frequentes	epistaxe
Pouco frequentes	doença pulmonar intersticial*
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	diarreia*, náuseas, vómitos, estomatite, dor abdominal, dispepsia, flatulência
Frequentes	hemorragia gastrointestinal*
Pouco frequentes	perfurações gastrointestinais*
Raros	pneumatose intestinal
Afeções hepatobiliares	
Muito frequentes	alterações nos valores dos testes da função hepática*
Raros	insuficiência hepática*, hepatite
Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)	hepatite aguda
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	erupção cutânea*, prurido
Frequentes	alopecia, pele seca, paroníquia, foliculite, acne/dermatite acneiforme, fissuras cutâneas
Pouco frequentes	hirsutismo, alterações das sobrancelhas, unhas frágeis e soltas, reações cutâneas ligeiras, tal como hiperpigmentação
Raros	síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar
Muito raros	síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica*
Doenças renais e urinárias	
Frequentes	insuficiência renal
Pouco frequentes	nefrite, proteinúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, pirexia, arrepios

*Para mais informações, ver a secção “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Erupção cutânea
A erupção cutânea inclui dermatite acneiforme. Geralmente, a erupção cutânea manifesta-se como uma erupção eritematosa e papulopostular ligeira a moderada, que pode ocorrer ou agravar-se em áreas expostas ao sol. Para os doentes expostos ao sol, poderá ser recomendável a utilização de roupa protetora e/ou de protetor solar (por exemplo, à base de filtros minerais).

Diarreia
A diarreia pode originar desidratação, hipocaliemia e insuficiência renal. Inclui fatalidades (ver secção 4.4).

Tabela 2: Resumo da incidência e grau de erupção cutânea e diarreia observadas em cada estudo clínico

Estudo	**Indicação**	**Erupção cutânea (%)**					**Diarreia (%)**				
		Grau			**Medida tomada**		**Grau**			**Medida tomada**	
		Qualquer	**3**	**4**	**Desc.[1]**	**Mod.[2]**	**Qualquer**	**3**	**4**	**Desc.[1]**	**Mod.[2]**
ML20650	CPCNP	80	9	0	1	11	57	4	0	1	7
BO18192	CPCNP	49,2	6.0	0	1	8,3	20,3	1,8	0	<1	3
BO25460	CPCNP	39,4	5.0	0	0	5,6	24,2	2,5	0	0	2,8
BR.21	CPCNP	75	9		1	6	54	6		1	1
PA.3	Cancro do pâncreas	-	5		1	2	-	5		1	2

[1] Descontinuação
[2] Modificação de dose

Infeção
Inclui infeções graves, com ou sem neutropenia, incluindo pneumonia, sépsis e celulite.

Alterações das pestanas
As alterações incluem pestanas de crescimento interno, crescimento excessivo e espessamento das pestanas.

Doença pulmonar intersticial (DPI)
A DPI inclui fatalidades em doentes a receber Tarceva para o tratamento do CPCNP ou outros tumores sólidos em estado avançado (ver secção 4.4). Tem sido observada uma incidência mais alta nos doentes no Japão (ver secção 4.4).

Hemorragia gastrointestinal (GI)
A hemorragia GI inclui fatalidades (ver secção 4.4). Em estudos clínicos, alguns casos foram associados à administração concomitante de varfarina e alguns à administração concomitante de AINEs (ver secção 4.5). As perforações gastrointestinais também incluem fatalidades (ver secção 4.4).

Alterações nos valores dos testes da função hepática
As alterações incluem valores aumentados da alanina aminotransferase [ALT], da aspartato aminotransferase [AST] e da bilirrubina. Os casos foram principalmente de gravidade ligeira a moderada, de natureza transitória ou associados a metástases hepáticas.

Insuficiência hepática
Inclui fatalidades. Os fatores de risco podem incluir doença hepática pré existente ou medicação hepatotóxica concomitante (ver secção 4.4).

Síndrome de Stevens Johnson/Necrólise epidérmica tóxica

Inclui fatalidades (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas
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 mal toleradas depois de apenas alguns dias de tratamento. Com base nos dados obtidos nestes estudos, podem ocorrer reações adversas graves como diarreia, erupção cutânea e possivelmente atividade aumentada das aminotransferases hepáticas para doses superiores à dose recomendada.

Gestão
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 inibidor da proteína quinase, código ATC: L01EB02

Mecanismo de ação
O erlotinib é um inibidor da tirosina quinase do recetor do fator de crescimento epidérmico/ recetor tipo 1 do fator 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.

As mutações do EGFR podem conduzir à ativação constitutiva de vias antiapoptóticas e de sinalização de proliferação. A potente eficácia de erlotinib no bloqueio da sinalização mediada pelo EGFR nestes tumores positivos para mutações do EGFR é atribuída à forte ligação do erlotinib ao local de ligação do ATP no domínio quinase mutado do EGFR. Devido ao bloqueio da sinalização a jusante, a proliferação de células é interrompida e a morte celular é induzida através da via apoptótica intrínseca. A regressão tumoral é observada em modelos murinos de expressão reforçada destas mutações ativadoras do EGFR.

Eficácia clínica

Tratamento de primeira linha do cancro do pulmão de células não pequenas (CPCNP) para doentes com mutações ativadoras do EGFR (Tarceva administrado em monoterapia)

A eficácia de Tarceva no tratamento de primeira linha de doentes com mutações ativadoras do EGFR no CPCNP foi demonstrada num ensaio de fase III, aleatorizado, aberto (ML20650, EURTAC). Este estudo foi conduzido em doentes caucasianos com CPCNP metastizado ou localmente avançado (estádio IIIB e IV) que não receberam tratamento anterior com quimioterapia ou qualquer terapêutica antitumoral sistémica para a sua doença avançada e que apresentavam mutações no domínio tirosina quinase do EGFR (deleção do exão 19 ou mutação do exão 21). Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber Tarceva 150 mg ou até 4 ciclos de quimioterapia com dupletos à base de platina.

O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 3.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier para a PFS avaliada pelo investigador no ensaio clínico ML20650 (EURTAC) (ponto de corte abril 2012)

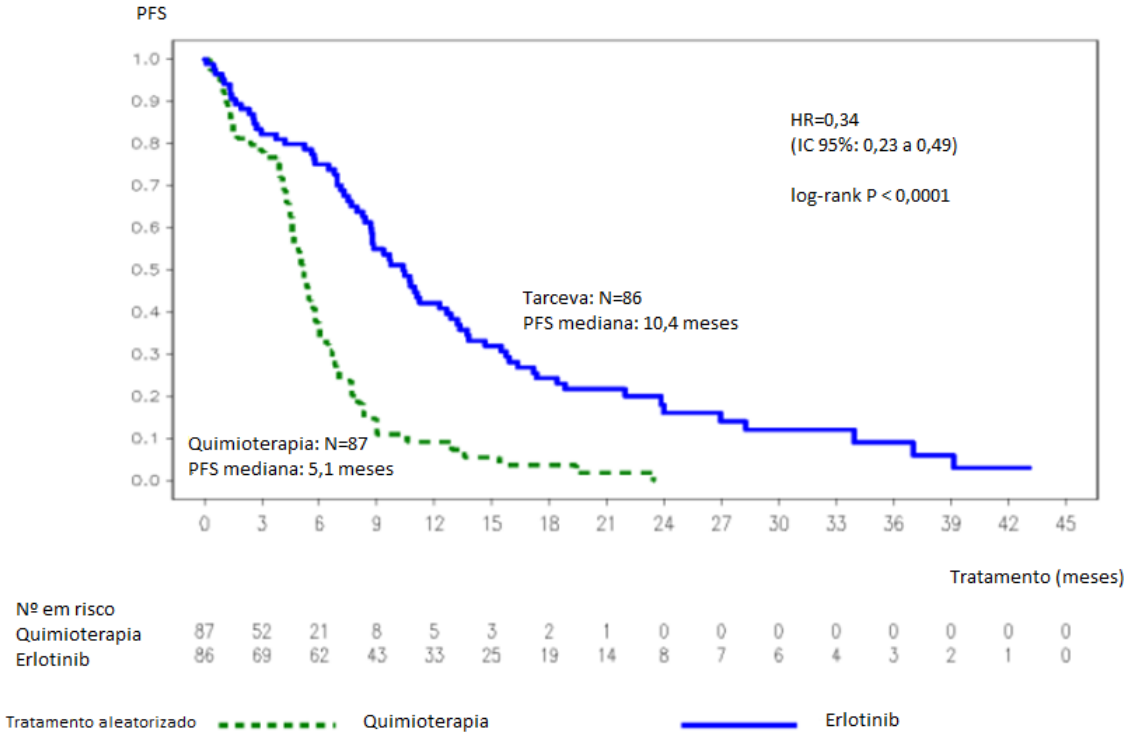


Tabela 3: Resultados de eficácia de Tarceva *versus* quimioterapia no ensaio clínico ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	**Quimioterapia**	***Hazard ratio*** **(IC 95%)**	**Valor de p**
Análise interina pré-planeada (maturidade da OS de 35%) (n=153) Data de ponto de corte: agosto 2010		n=77	n=76		
	Objetivo primário: Sobrevivência Livre de Progressão (PFS, mediana em meses)* Avaliada pelo investigador**	9,4	5,2	0,42 [0,27-0,64]	p<0,0001
	Revisão independente **	10,4	5,4	0,47 [0,27-0,78]	p=0,003
	Melhor taxa de resposta global (RC/RP)	54,5%	10,5%		p<0,0001
	Sobrevivência Global (OS) (meses)	22,9	18,8	0,80 [0,47-1,37]	p=0,4170
Análise Exploratória (maturidade da OS de 40%) (n=173) Data de ponto de corte: janeiro 2011		n=86	n=87		
	PFS (mediana em meses), Avaliada pelo investigador	9,7	5,2	0,37 [0,27-0,54]	p<0,0001
	Melhor taxa de resposta global (RC/RP)	58,1%	14,9%		p<0,0001
	OS (meses)	19,3	19,5	1,04 [0,65-1,68]	p=0,8702
Análise Atualizada (maturidade da OS de 62%) (n=173) Data de ponto de corte: abril 2012		n=86	n=87		
	PFS (mediana em meses)	10,4	5,1	0,34 [0,23-0,49]	p<0,0001
	OS*** (meses)	22,9	20,8	0,93 [0,64-1,36]	p=0,7149

RC=Resposta Completa; RP=Resposta Parcial

* Foi observada uma redução de 58% do risco de progressão da doença ou morte

** A taxa de concordância global entre a avaliação pelo investigador e a avaliação pelo comité de revisão independente foi de 70%

*** Foi observado um *crossover* elevado com 82% dos doentes no braço de quimioterapia a receberem terapêutica posterior com um inibidor da tirosina quinase do EGFR e todos, com exceção de 2 desses doentes, foram tratados com Tarceva posteriormente.

Tratamento de manutenção no CPCNP após primeira linha de quimioterapia (Tarceva administrado em monoterapia):

A eficácia e a segurança de Tarceva em manutenção no CPCNP após primeira linha de quimioterapia foram investigadas 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 à base de 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 objetivo primário do estudo incluiu a sobrevivência livre de progressão (PFS) em todos os doentes. A demografia e características iniciais da doença foram adequadamente equilibradas entre os dois braços de tratamento. Doentes com PS ECOG >1 e com comorbilidades hepáticas ou renais significativas não foram incluídos no estudo.

Neste estudo, a população global apresentou benefício no objetivo primário de PFS (HR=0,71 p<0,0001) e no objetivo secundário de OS (HR=0,81 p<0,0088). No entanto, o maior benefício foi observado numa análise exploratória pré-definida conduzida em doentes com mutações ativadoras do EGFR (n=49) que demonstrou um benefício substancial da PFS (HR=0,10, IC 95%, 0,04 a 0,25; p<0,0001) e um HR da sobrevivência global de 0,83 (IC 95%; 0,34 a 2,02). 67% dos doentes com placebo no subgrupo dos doentes positivos para mutações do EGFR, receberam uma segunda ou mais linhas de tratamento com EGFR-TKIs.

O estudo BO25460 (IUNO) foi realizado em 643 doentes com CPCNP cujos tumores não apresentavam uma mutação ativadora do EGFR (deleção do exão 19 ou mutação L858R do exão 21) sem progressão da doença após quatro ciclos de quimioterapia à base de platina.

O objetivo do estudo foi comparar a sobrevivência global da primeira linha de terapia de manutenção com erlotinib *versus* erlotinib administrado quando ocorre progressão da doença. Este estudo não atingiu o seu objetivo primário. A OS de Tarceva em terapia de manutenção de primeira linha não foi superior à de Tarceva em segunda linha de tratamento em doentes cujos tumores não apresentavam mutações ativadoras do EGFR (HR =1,02; IC 95%; 0,85 a 1,22; p=0,82). O objetivo secundário de PFS não demonstrou diferença entre Tarceva e placebo em terapia de manutenção (HR=0,94; IC 95%; 0,80 a 1,11; p=0,48).

Com base nos dados do estudo BO25460 (IUNO), Tarceva não é recomendado para primeira linha de tratamento de manutenção em doentes que não apresentam mutações ativadoras do EGFR.

Tratamento do CPCNP após falência de pelo menos um regime prévio de quimioterapia (Tarceva administrado em monoterapia)

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 objetivos 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 objetivo 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, respetivamente, tinham sido anteriormente submetidos a tratamento com um regime de quimioterapia que incluía compostos contendo platina e 36% e 37% dos doentes, respetivamente, 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, respetivamente. 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 (*Performance Status [PS])* (ECOG) inicial (*baseline*) de 2-3 (HR = 0,77, IC 95%, 0,6-1,0) ou 0-1 (HR = 0,73, IC 95%, 0,6-0,9), em doentes do sexo masculino (HR = 0,76, IC 95%, 0,6-0,9) ou do sexo feminino (HR = 0,80, IC 95%, 0,6-1,1), em doentes com idade <65 anos (HR = 0,75, IC 95%, 0,6-0,9) ou mais velhos (HR = 0,79, IC 95%, 0,6-1,0), em doentes tratados com um regime anterior (HR = 0,76, IC 95%, 0,6-1,0) ou com mais de um regime anterior (HR = 0,75, IC 95%, 0,6-1,0), em doentes caucasianos (HR = 0,79, IC 95%, 0,6-1,0) ou asiáticos (HR = 0,61, IC 95%, 0,4-1,0), em doentes com adenocarcinoma (HR = 0,71, IC 95%, 0,6-0,9) ou carcinoma epidermoide (HR = 0,67, IC 95%, 0,5-0,9), mas não foi semelhante em doentes com outras histologias (HR = 1,04, IC 95%, 0,7-1,5), doentes com doença em estádio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,92, IC 95%, 0,7-1,2) ou < estádio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,65, IC 95%, 0,5-0,8). Os doentes que nunca fumaram tiveram um muito

maior benefício com o erlotinib (HR da sobrevivência = 0,42, IC 95%, 0,28-0,64) comparativamente com fumadores atuais ou ex-fumadores (HR = 0,87, IC 95%, 0,71-1,05).

Dos 45% de doentes com *status* de expressão do EGFR determinado, a probabilidade de risco (HR) foi de 0,68 (IC 95%, 0,49-0,94) para os doentes com tumores EGFR-positivos e de 0,93 (IC 95%, 0,63-1,36) para doentes com tumores EGFR-negativos (determinado por IHC utilizando um kit EGFR pharmDx, e definindo EGFR negativo como 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 95%, 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 objetiva, 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%, respetivamente, 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 objetiva (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.

Num estudo de fase III aleatorizado em regime de dupla ocultação (MO22162, CURRENTS), que comparou duas doses de Tarceva (300 mg versus 150 mg) em fumadores ativos (mediana de 38 maços por ano) com CPCNP localmente avançado ou metastizado, em segunda linha após falência de quimioterapia, a dose de 300 mg de Tarceva demonstrou a ausência de benefício na PFS em relação à dose recomendada (7,00 vs 6,86 semanas, respetivamente).

Os objetivos secundários de eficácia foram todos consistentes com o objetivo primário e não foi detetada diferença de OS entre os doentes tratados com erlotinib 300 mg e 150 mg diário (HR 1,03, IC 95%, 0,80 a 1,32). Os dados de segurança foram comparáveis entre as doses de 300 mg e de 150 mg; no entanto houve um aumento numérico na incidência de erupção cutânea, de doença pulmonar intersticial e de diarreia nos doentes a receber a dose mais elevada de erlotinib. Com base nos dados do estudo CURRENTS, não se observou o benefício de uma dose mais elevada de 300 mg de erlotinib, quando comparada com a dose recomendada de 150 mg nos fumadores ativos.

Os doentes deste estudo não foram selecionados com base no estado mutacional do EGFR. Ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.2.

Cancro do pâncreas (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 do pâncreas 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/m^2, 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 do pâncreas, 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 objetivo primário foi a sobrevivência global.

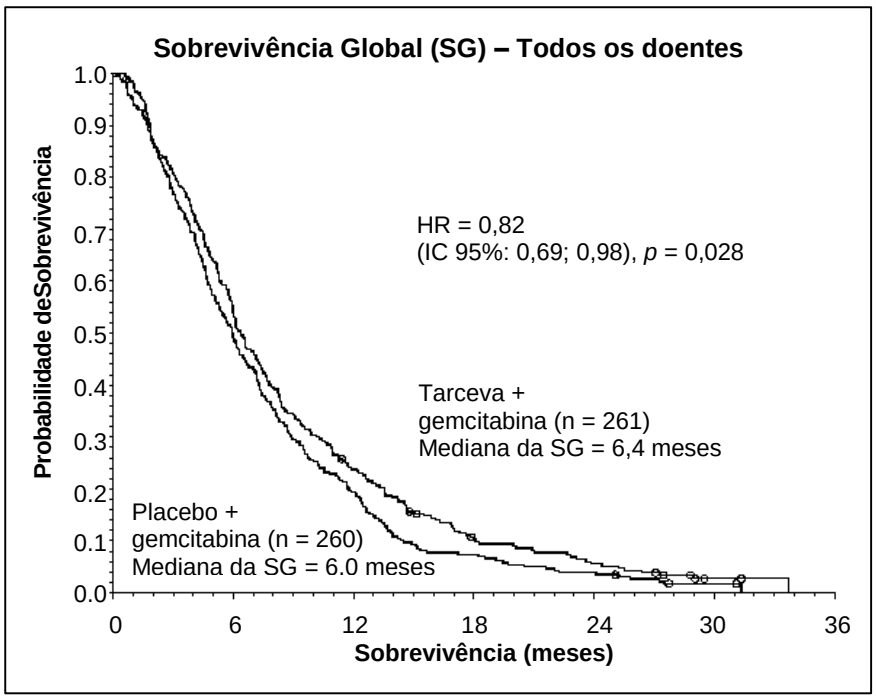
As características iniciais, demográficas e da doença, foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento (100 mg de Tarceva mais gemcitabina ou placebo mais gemcitabina), excetuando uma proporção ligeiramente superior de mulheres no braço de erlotinib/gemcitabina comparando com o braço de placebo/gemcitabina:

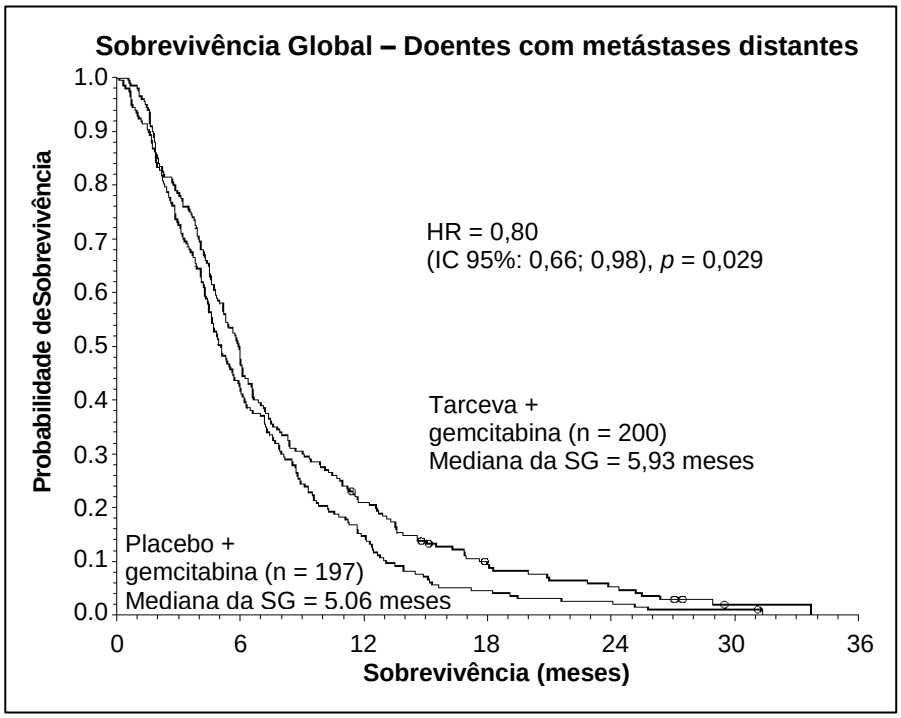
Início de estudo	**Tarceva**	**Placebo**
Mulheres	51%	44%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 0	31%	32%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 1	51%	51%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 2	17%	17%
Doença metastática no início do estudo	77%	76%

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-hoc* 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-hoc* 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.

População pediátrica
A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Tarceva em todos os subgrupos da população pediátrica nas indicações Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas e Cancro do Pâncreas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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 1185 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 ativos 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.

Biotransformação
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 respetivos ácidos carboxílicos; 2) a oxidação da fração acetileno seguida pela hidrólise no ácido aril-carboxílico; e 3) a hidroxilação aromática da fração 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 semivida 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 fatores 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 média geométrica da C_{max} foi de 1056 ng/ml nos não fumadores e 689 ng/ml nos fumadores, com um racio médio dos fumadores para os não fumadores de 65,2% (IC 95%: 44,3 a 95,9; p = 0,031). A média geométrica da AUC_{0-inf} foi 18726 ng•h/ml nos não fumadores e 6718 ng•h/ml nos fumadores, com um racio médio de 35,9% (IC 95%: 23,7 a 54,3; p < 0,0001). A média geométrica da C_{24h} foi 288 ng/ml nos não fumadores e 34,8 ng/ml nos fumadores, com um ratio médio de 12,1% (IC 95%: 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). Ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1.

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 opioides 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 do pâncreas, que receberam erlotinib mais gemcitabina. Esta análise demonstrou que as covariáveis que afetam a depuração do erlotinib nos doentes incluídos no estudo do pâncreas foram muito semelhantes às observadas na análise farmacocinética anterior referente a apenas um fármaco. Não foram identificados novos efeitos decorrentes de covariáveis. A administração concomitante da gemcitabina não afetou a depuração plasmática do erlotinib.

População pediátrica
Não se realizaram estudos específicos em doentes pediátricos.

População idosa
Não se realizaram estudos específicos em doentes 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, respetivamente, 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 trato 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 ação 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 afetou a fertilidade. Estes efeitos foram observados para níveis de exposição clinicamente relevantes.

O erlotinib apresentou um resultado negativo nos estudos convencionais de genotoxicidade. Estudos de carcinogenicidade realizados com erlotinib em ratos e ratinhos durante dois anos foram negativos com exposições superiores à exposição terapêutica humana (até 2 vezes superior e 10 vezes superior, respetivamente, com base na C_{max} e/ou AUC).

Observou-se uma ligeira reação 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)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/05/311/001
EU/1/05/311/002
EU/1/05/311/003

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

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2005
Data da última renovação: 2 de julho de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

16 de março de 2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE 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 OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos*;*
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película
erlotinib

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

Cada comprimido revestido 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 DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/05/311/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tarceva 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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 GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 100 mg comprimidos revestidos por película
erlotinib

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

Cada comprimido revestido 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 DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/05/311/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tarceva 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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 GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tarceva 150 mg comprimidos revestidos por película
erlotinib

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

Cada comprimido revestido 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 DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/05/311/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tarceva 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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 GmbH

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 com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Tarceva e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tarceva
3. Como tomar Tarceva
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tarceva
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tarceva e para que é utilizado

Tarceva contém a substância ativa erlotinib. Tarceva é um medicamento usado para tratar o cancro impedindo a atividade de uma proteína chamada recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Sabe-se que esta proteína está envolvida no crescimento e disseminação das células cancerosas.

Tarceva é indicado para adultos. Este medicamento pode ser-lhe prescrito se tem cancro do pulmão de células não pequenas num estado avançado. Pode ser prescrito como tratamento inicial ou como tratamento após quimioterapia inicial se a sua doença permanecer sem agravamento, desde que as suas células cancerígenas tenham mutações específicas do EGFR. Pode também ser prescrito 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. O que precisa de saber antes de tomar Tarceva

Não tome Tarceva
- se tem alergia ao erlotinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções:
- se estiver a tomar outros medicamentos que podem aumentar ou diminuir a quantidade de erlotinib no sangue ou influenciar o seu efeito (por exemplo, antifúngicos como o cetoconazol, inibidores da protease, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina, ciprofloxacina, omeprazol, ranitidina, hipericão ou inibidores dos proteosomas), fale com o seu médico. Em determinadas circunstâncias estes medicamentos podem diminuir a eficácia ou intensificar os efeitos indesejáveis 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 (um medicamento que ajuda a prevenir a trombose ou a coagulação do sangue, por exemplo, a varfarina), Tarceva pode aumentar a sua tendência para sangrar. Fale como o seu médico, ele vai necessitar de monitorizá-lo regularmente através de algumas análises ao sangue.
- se estiver a tomar estatinas (medicamentos que baixam o colesterol no seu sangue), Tarceva pode aumentar o risco de problemas musculares relacionados com estatinas, que em ocasiões raras podem conduzir a uma lesão muscular grave (rabdomiólise), resultando em danos nos rins, fale com o seu médico.
- se usar lentes de contacto e/ou tiver histórico de problemas nos olhos como secura grave, inflamação da parte frontal do olho (córnea) ou úlceras envolvendo a parte da frente do olho, informe o seu médico.

Leia também a secção seguinte "Outros medicamentos e Tarceva".

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 alguma vez teve problemas no fígado. Tarceva pode provocar problemas graves no fígado e alguns casos foram fatais. O seu médico poderá pedir análises ao sangue enquanto estiver a tomar este medicamento para verificar se o seu fígado está a funcionar corretamente;
- se sentir uma dor forte no abdómen, bolhas ou grave descamação da pele. O seu médico poderá necessitar de interromper ou parar o tratamento;
- se desenvolver de forma aguda ou sentir agravar dor ou vermelhidão nos olhos, aumento de lágrimas, visão turva e/ou sensibilidade à luz, por favor informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente, porque poderá precisar de tratamento urgente (ver Efeitos indesejáveis possíveis abaixo);
- se estiver também a tomar uma estatina e tiver uma inexplicável dor, sensibilidade, fraqueza ou cãibras nos músculos. O seu médico pode necessitar de interromper ou parar o seu tratamento.

Leia também a secção 4 "Efeitos indesejáveis possíveis".

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

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

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

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.

Outros medicamentos e Tarceva
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Tarceva com alimentos e bebidas
Não tome Tarceva com alimentos. Ver também a secção 3 "Como tomar Tarceva".

Gravidez e amamentação
Evite engravidar durante o tratamento com Tarceva. Se existir risco de engravidar, deve usar contraceção adequada 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.
Não amamente durante o tratamento com Tarceva e durante, pelo menos, 2 semanas após tomar o último comprimido.
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

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 afetar essas capacidades.

Tarceva contém sódio
Este medicamento contém menos do que 1 mmol (menos do que 23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, Tarceva é praticamente "isento de sódio".

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

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu 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 de células não pequenas, a dose habitual é de um comprimido de Tarceva 150 mg por dia.

Caso tenha cancro do pâncreas metastático, a dose habitual é de um comprimido de Tarceva 100 mg por 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 de dose, 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 indesejáveis 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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte o seu médico assim que possível se tiver qualquer efeito indesejável mencionado abaixo. Em alguns casos, o seu médico poderá necessitar de reduzir a sua dose de Tarceva ou interromper o tratamento:

- Diarreia e vómitos (muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas). A diarreia grave e persistente pode originar níveis baixos de potássio no sangue e compromisso da sua função renal, em particular se ao mesmo tempo estiver a receber outros tratamentos com quimioterapia. Se tiver diarreia mais grave ou persistente, **contacte imediatamente o seu médico,** uma vez que pode necessitar de ser tratado no hospital.

- Irritação dos olhos devido a queratoconjuntivite (muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas), conjuntivite e queratite (frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas).

- Uma forma de irritação dos pulmões chamada doença intersticial pulmonar (pouco frequente nos doentes europeus; frequente nos doentes japoneses: pode afetar até 1 em 100 pessoas na Europa e até 1 em 10 pessoas no Japão). Esta doença também pode estar relacionada com a progressão natural da sua situação clínica e, nalguns casos, pode ser fatal. Se desenvolver sintomas, tais como uma súbita dificuldade em respirar, associada a tosse ou febre, contacte imediatamente o seu médico**,** uma vez que poderá sofrer desta doença. O seu médico pode decidir parar definitivamente o seu tratamento com Tarceva.

- Foram observadas perfurações gastrointestinais (pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas). 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.

- Foi observada inflamação do fígado (hepatite) em casos raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas). Os sintomas podem incluir sensação geral de mal-estar, com ou sem possível icterícia (coloração amarela da pele e dos olhos), urina escura, náuseas, vómitos e dor abdominal. Foi observada insuficiência hepática em casos raros. Esta pode ser fatal. Se os valores dos testes ao seu sangue indicarem alterações graves da sua função hepática, o seu médico pode necessitar de interromper o seu tratamento.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):
- Erupção cutânea que pode ocorrer ou agravar-se em áreas expostas ao sol. Se estiver exposto ao sol poderá ser recomendável a utilização de roupa protetora e/ou protetor solar (por exemplo, com filtros minerais).
- Infeção
- Perda de apetite, diminuição do peso
- Depressão
- Dor de cabeça, alterações da sensação na pele ou extremidades adormecidas
- Dificuldade em respirar, tosse
- Náuseas

- Irritação da boca
- Dor de estômago, indigestão e flatulência
- Valores alterados nos testes de funcionamento do fígado
- Comichão
- Cansaço, febre, arrepios

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):
- Pele seca
- Perda de cabelo
- Hemorragia do nariz
- Hemorragia do estômago ou intestinos
- Reações inflamatórias à volta da unha
- Infeção dos folículos pilosos
- Acne
- Pele gretada (fissuras cutâneas)
- Função dos rins diminuída (quando usado em combinação com quimioterapia fora das indicações aprovadas)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- Inflamação dos rins (nefrite)
- Excesso de proteína na urina (proteinúria)
- Alterações das pestanas
- Excesso de pelos no corpo e face distribuídos segundo um padrão masculino
- Excesso de pigmentação na pele
- Alterações das sobrancelhas
- Unhas frágeis e soltas

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):
- Palmas das mãos ou dos pés doridas ou vermelhas (Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar)

Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):
- Casos de ulceração ou perfuração da córnea
- Bolhas ou esfoliação grave da pele (sugestivo de síndrome de Stevens-Johnson)
- Inflamação da parte colorida do olho

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes a seguir). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Tarceva

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

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

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tarceva

- **A substância ativa** 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 (ver também a secção 2 acerca de lactose mono-hidratada e sódio).
  Revestimento do comprimido: hipromelose, hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, macrogol.

Qual o aspeto de Tarceva e conteúdo da embalagem:
Tarceva 25 mg apresenta-se como um comprimido revestido por película, branco a amarelado, redondo, com “T 25” gravado 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 “T 100” gravado 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 “T 150” gravado numa das faces, e encontra-se disponível em embalagens de 30 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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.

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

Este folheto foi revisto pela última vez em março de 2023.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.