

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Tarceva 25 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Excipientes com efeito conhecido: Cada comprimido revestido por película contém 27,43 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos brancos a amarelados, redondos, biconvexos, com 'T 25' 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.

Ao prescrever Tarceva devem ser tidos em consideração os fatores associados a 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 antes do início da terapêutica com Tarceva em doentes com CPCNP avançado ou metastizado, que não receberam quimioterapia anteriormente.

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).

Doentes com 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).

Doentes com 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 em doentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. 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 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 determinar o estado mutacional do EGFR de um doente é importante a escolha de uma metodologia robusta e adequadamente validada para evitar resultados falsos negativos ou falsos positivos.

##### 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 secção 4.5).

##### 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. 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. 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 fatores 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 infeções pulmonares. A incidência mais alta de DPI (aproximadamente 5% com uma taxa de mortalidade de 1,5%) é observada entre os doentes de origem Japonesa.

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).

##### 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 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 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 rehidratação intensa por via intravenosa.

Adicionalmente, em doentes em risco de desidratação, a função renal e os eletrólitos plasmáticos incluindo o potássio, devem ser monitorizados.

#### Hepatite, insuficiência hepática

Durante a utilização de Tarceva foram notificados casos raros de insuficiência hepática (incluindo casos fatais). Fatores 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.

#### 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 anti-angiogénicos, 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 para 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 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 coadministrado 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.

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.

## 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 (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.

#### 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 prótons, 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 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.

#### 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<sub>0-48</sub> 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<sub>max</sub> 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, pode-se esperar 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 para 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 contraceptivos 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. Face ao potencial perigo para o bebé, a mãe deve ser advertida a não amamentar durante o tratamento com Tarceva.

#### 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

### 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 reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente reportadas foram erupção cutânea (75%) e diarreia (54%). A maior parte destas reações apresentaram gravidade de Grau 1/2 e foram controladas sem intervenção. Ocorreu erupção cutânea e diarreia de Grau 3/4 em 9% e 6%, respetivamente, 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, respetivamente. 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 papulopustular 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 protetora e/ou de protetor solar (por exemplo à base de filtros minerais).

Na tabela 1 estão resumidas, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do “National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria” (NCI-CTC), as reações adversas que ocorreram mais frequentemente (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.

Os seguintes termos são usados para classificar os efeitos indesejáveis por frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) incluindo notificações isoladas.

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.



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

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

\* Infeções graves, com ou sem neutropenia, incluíram pneumonia, sépsis e celulite.

\*\* Pode originar desidratação, hipocaliemia e insuficiência renal.

\*\*\* Erupção cutânea incluiu dermatite acneiforme.

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 uma quimioterapia padrão de primeira linha à base de platina; não foram identificados novos sinais de segurança.

As RAMs mais frequentes observadas em doentes tratados com Tarceva nos estudos BO18192 e BO25460 foram erupção cutânea e diarreia (ver Tabela 2). Não foi observada erupção cutânea ou diarreia de Grau 4 em nenhum dos estudos. A erupção cutânea e diarreia resultaram na descontinuação de Tarceva em 1% e <1% dos doentes, respetivamente, no estudo BO18192, enquanto que nenhum doente descontinuou o tratamento por erupção cutânea ou diarreia no estudo BO25460. Foram necessárias alterações de dose (interrupções ou reduções) devido à erupção cutânea e diarreia em 8,3%

e 3% dos doentes, respetivamente, no estudo BO18192 e 5,6% e 2,8% dos doentes, respetivamente, no estudo BO25460.

Tabela 2: RAMs mais frequentes nos ensaios clínicos BO18192 (SATURN) e BO25460 (IUNO)

	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	Tarceva n=433	Placebo n=445	Tarceva n=322	Placebo n=319
	%	%	%	%
<i>Erupção cutânea, todos os graus</i>	49,2	5,8	39,4	10,0
Grau 3	6,0	0	5,0	1,6
<i>Diarreia, todos os graus</i>	20,3	4,5	24,2	4,4
Grau 3	1,8	0	2,5	0,3

\*Análise de segurança da população

Num ensaio aberto, aleatorizado, de fase III, ML20650 conduzido 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; não foram observados novos sinais de segurança nestes doentes.

As reações adversas mais frequentes em doentes tratados com Tarceva no estudo ML20650 foram erupção cutânea e diarreia (qualquer Grau 80% e 57% respetivamente), sendo a maioria de Grau 1/2 de gravidade e não requerendo intervenção. Erupção cutânea e diarreia de Grau 3 ocorreram em 9% e 4% dos doentes, respetivamente. Não foi observada erupção cutânea ou diarreia de Grau 4. Tanto a erupção cutânea como a diarreia resultaram na descontinuação de Tarceva em 1% dos doentes. Foram necessárias alterações de dose (interrupções ou reduções) devido a erupção cutânea ou diarreia em 11% e 7% dos doentes, respetivamente.

#### 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. 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, respetivamente. 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 3 estão resumidas, de acordo com os critérios comuns de toxicidade do “National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria” (NCI-CTC), as reações adversas que ocorreram mais frequentemente (≥ 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.

Os seguintes termos são usados para classificar os efeitos indesejáveis por frequência: 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) incluindo notificações isoladas.

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 23 RAMs muito frequentes no ensaio clínico PA.3 (grupo 100 mg)

	Erlotinib N = 259			Placebo N = 256		
Grau NCI-CTC	Qualquer grau	3	4	Qualquer grau	3	4
<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Total de doentes com qualquer acontecimento adverso	99	48	22	97	48	16
<i>Infeções e infestações</i>						
Infeção*	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>						
Neuropatia	13	1	<1	10	<1	0
Cefaleia	15	<1	0	10	0	0
<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>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</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>						
Fadiga	73	14	2	70	13	2
Pirexia	36	3	0	30	4	0
Arrepios	12	0			0	0

\* Infeções 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 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.

Observaram-se as reações 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 RAMs muito frequentes dos estudos BR 21 e PA 3 são apresentadas nas Tabelas 1 e 3, outras RAMs, incluindo as de outros estudos, são resumidas na Tabela 4.  
As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 4: Resumo das RAMs por classe de frequência:

Sistemas de Órgãos	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)
Afeções oculares		- Queratite - Conjuntivite <sup>1</sup>	- Alterações das pestanas <sup>2</sup>		- Perfurações da córnea - Ulcerações da córnea - Uveíte
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		- Epistaxe - Doença pulmonar intersticial (DPI) grave <sup>3</sup>			
Doenças gastrointestinais	- Diarreia <sup>7</sup>	- Hemorragia gastrointestinal <sup>4,7</sup>	- Perfurações gastrointestinais <sup>7</sup>		
Afeções hepatobiliares	- Alterações nos valores dos testes da função hepática <sup>5</sup>			- Insuficiência hepática <sup>6</sup>	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		- Alopecia - Pele seca <sup>1</sup> - Paroniquia - Foliculite - Acne/ Dermatite acneiforme - Fissuras cutâneas	- Hirsutismo - Alterações das sobrancelhas - Unhas frágeis e soltas - Reações cutâneas ligeiras, tal como hiperpigmentação	- Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	- Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica <sup>7</sup>
Doenças renais e urinárias		- Insuficiência renal <sup>1</sup>	- Nefrite <sup>1</sup> - Proteinúria <sup>1</sup>		

<sup>1</sup> No estudo clínico PA.3.

<sup>2</sup> Incluindo pestanas de crescimento interno, crescimento excessivo e espessamento das pestanas.

<sup>3</sup> Incluindo 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 de origem Japonesa (ver secção 4.4).

<sup>4</sup> Em estudos clínicos, alguns casos foram associados à administração concomitante de varfarina e alguns à administração concomitante de AINEs (ver secção 4.5).

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Incluindo fatalidades. Fatores de confundimento incluíram doença hepática pré-existente ou medicação hepatotóxica concomitante (ver secção 4.4).

<sup>7</sup> Incluindo 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 INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.  
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)  
Fax: + 351 21 798 73 97  
Sítio da internet:  
<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>  
E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto: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 fracamente 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: L01XE03

### 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 anti-apoptóticas 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 (estadio IIIB e IV) que não receberam tratamento anterior com quimioterapia ou qualquer terapêutica

antitumoral sistêmica 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 baseados em platina.

O objetivo primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

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

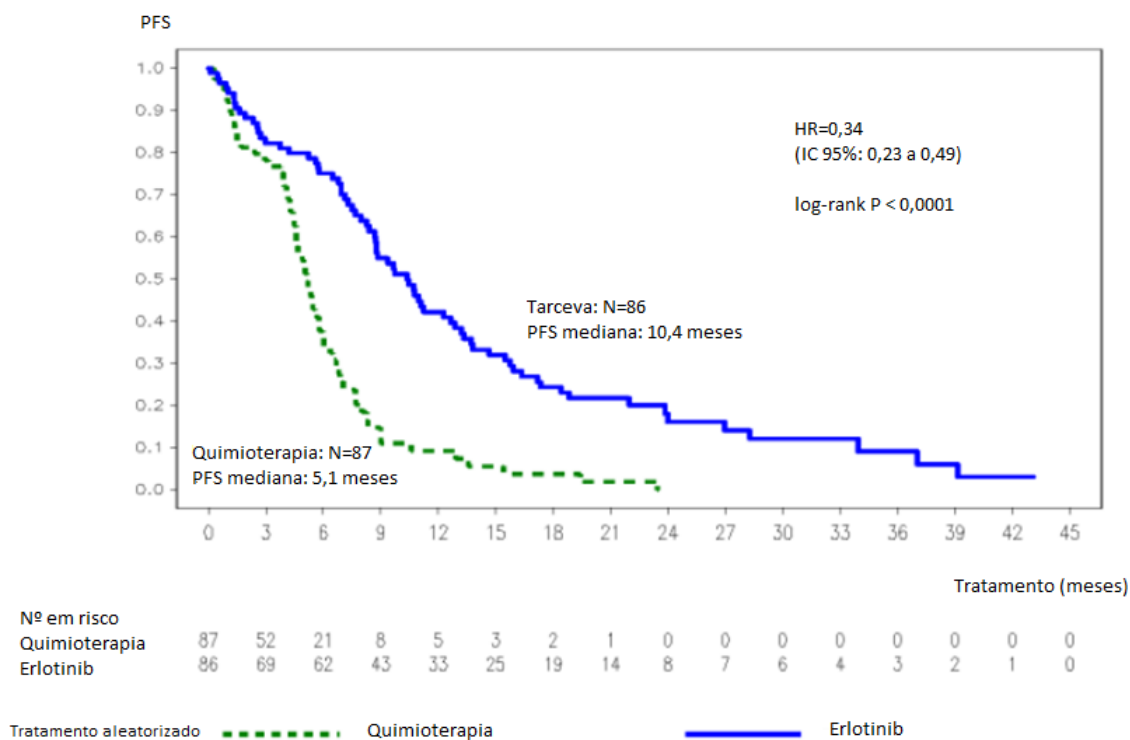


Tabela 5: Resultados de eficácia de Tarceva *versus* quimioterapia no ensaio clínico ML20650 (EURTAC)

		Tarceva	Quimioterapia	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
Análise interina pre- 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 co-morbilidades 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 sub-grupo 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 objectivo 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 objectivo 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 estadio IV na altura do diagnóstico (HR = 0,92, IC 95%, 0,7-1,2) ou <estadio 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.

#### - 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<sup>2</sup>, 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:

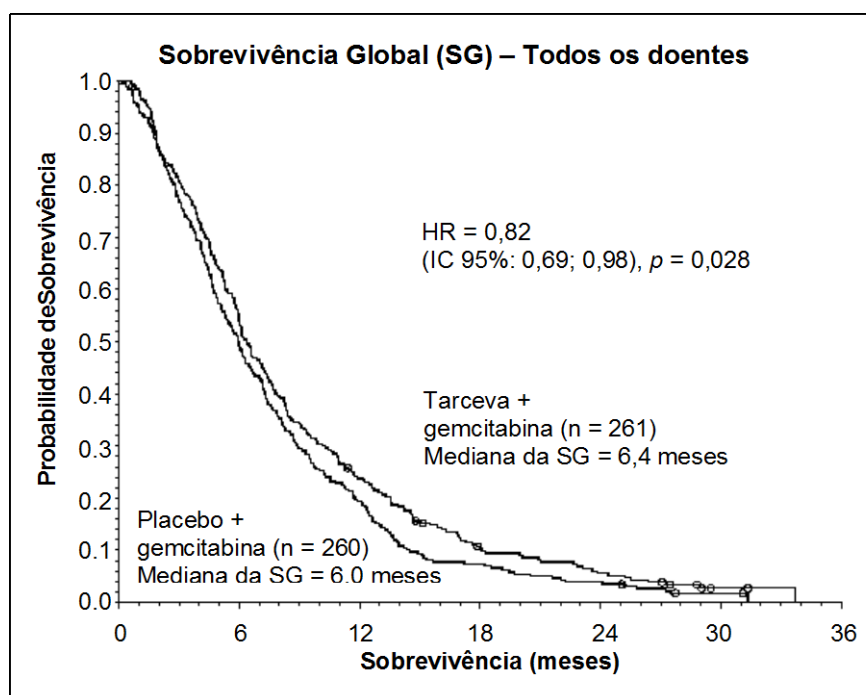
<b>Início de estudo</b>	<b>Tarceva</b>	<b>Placebo</b>
Mulheres	51%	44%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 0	31%	32%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 1	51%	51%
Capacidade de desempenho (ECOG) inicial (PS) = 2	17%	17%
Doença metastática no início do estudo	77%	76%

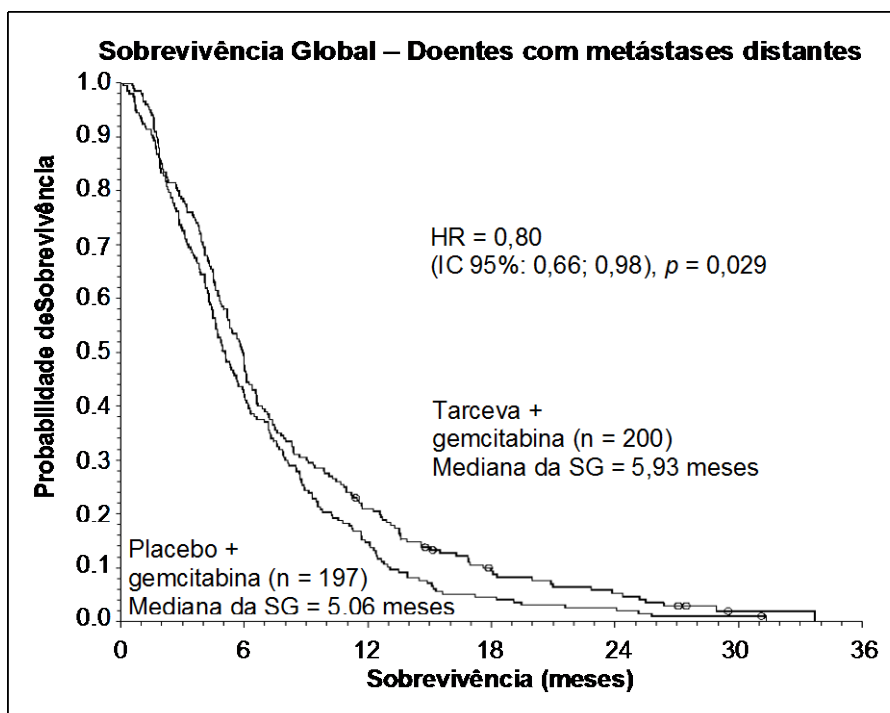
A sobrevivência foi avaliada na população “intenção de tratar”, com base na informação de sobrevivência obtida na fase de *follow-up*. Os resultados são apresentados na tabela seguinte (os

resultados para o grupo de doentes com doença metastática ou localmente avançada provêm de uma análise exploratória de subgrupos).

Resultado	Tarceva (meses)	Placebo (meses)	D (meses)	IC de D	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.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Tarceva em todos os sub-grupos 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 respectivos 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 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 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 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 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 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**

Data da primeira autorização: 19 de setembro de 2005

Data da última renovação: 19 de setembro de 2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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