

## **ANNESS I**

### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita.  
Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita  
Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride).

Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride).

Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 25 mg fiha 27.43 mg Lactose monohydrate.

Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 100 mg fiha 69.21 mg Lactose monohydrate.

Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita ta' 150 mg fiha 103.82 mg Lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli bojod għal safranin, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'‘T 25’ minquxa fuq naħa waħda.

Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli bojod għal safranin, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'‘T 100’ minquxa fuq naħa waħda.

Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli bojod għal safranin, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'‘T 150’ minquxa fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tal-Pulmun Mhux taċ-Ċellula Żgħira (NSCLC)

Tarceva huwa indikat għall-kura primarja ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (NSCLC) avanzat lokament jew metastatiku b'mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR.

Tarceva huwa indikat ukoll għal trattament ta' manteniment ta' bidla (*switch maintenance*) f' pazjenti b'NSCLC avanzat lokament jew metastatiku b'mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR u marda stabbli wara kimoterapija tal-ewwel għażla.

Tarceva huwa indikat ukoll għall-kura ta' pazjenti b'NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku, wara li falla imqar kors wieħed minn qabel ta' kimoterapija. F'pazjenti b'tumuri mingħajr mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR, Tarceva huwa indikat meta għażliet oħra ta' trattament ma jkunux ikkunsidrati xierqa.

Meta jiġi preskritt Tarceva, wieħed irid jikkonsidra l-fatturi assoċjati ma' sopravivenza itwal.

F'pazjenti b'tumuri negattivi għar-Ricettur tal-Fattur ta' Żvilupp Epidermali (EGFR)-IHC ma ntwerewx benefiċċju ta' sopravivenza jew effetti oħra tal-kura ta' rilevanza klinika (ara sezzjoni 5.1).

#### Kanċer tal-frixa

Tarceva flimkien ma' gemcitabine huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tal-frixa.

Meta jiġi preskritt Tarceva, fatturi assoċjati ma' sopravivenza itwal għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Ma ntwera l-ebda vantaġġ ta' sopravivenza għall-pazjenti b'marda avanzata lokalment.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Kura b'Tarceva għandha tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

#### Pazjenti b'Kanċer tal-Pulmun Mhux taċ-Ċellula Żgħira

Ittestjar għall-mutazzjoni ta' EGFR għandu jsir skont l-indikazzjonijiet approvati (ara sezzjoni 4.1).

Id-doża ta' kuljum rrakkomandata ta' Tarceva hija ta' 150 mg meħuda tal-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel.

#### Pazjenti b'kanċer tal-frixa

Id-doża ta' kuljum rrakkomandata ta' Tarceva hija ta' 100 mg meħuda tal-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel, flimkien ma' gemcitabine (ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott ta' gemcitabine għall-indikazzjoni tal-kanċer tal-frixa).

F'pazjenti li ma jżvilluppawx raxx fl-ewwel 4 – 8 ġimgħat ta' kura, aktar kura b'Tarceva għandha tiġi assessjata mill-ġdid (ara sezzjoni 5.1).

Meta jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża, id-doża għandha titnaqqas bi kwantità ta' 50 mg kull darba (ara sezzjoni 4.4.).

Tarceva huwa disponibbli bħala pilloli b'qawwiet ta' 25 mg, 100 mg u 150 mg.

L-użu flimkien ma' substrati u modulatori ta' CYP3A4 jista' jinhtieg aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Erlotinib jiġi eliminat permezz ta' metabolizmu fil-fwied u eskrezzjoni biljari. Għalkemm esponiment għal erlotinib kien simili f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-funzjoni tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 7-9) meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni adegwata tal-fwied, għandha tintuża attenzjoni meta Tarceva jingħata lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' Tarceva għandhom jiġu kkunsidrati jekk isehħu reazzjonijiet avversi severi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib ma kienux studjati f'pazjenti b'disfunzjoni severa tal-fwied (AST/SGOT u ALT/SGPT > 5 x ULN). L-użu ta' Tarceva f'pazjenti b'disfunzjoni severa tal-fwied mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment renali*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib ma kienux studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (koncentrazzjoni tal-kreatinina fis-serum >1.5 drabi l-għola livell normali). Ibbażat fuq dejta farmakokinetika, ma jidherx li hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat renali (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Tarceva f'pazjenti b'indeboliment sever renali mhux irrakkomandat.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib fl-indikazzjonijiet approvati ma ġewx determinati f'pazjenti taht l-età ta' 18-il sena. L-użu ta' Tarceva f'pazjenti pedjatriki mhux irrakkomandat.

### *Pazjenti li jpejpu*

It-tipjip ta' sigaretti ntweri li jnaqqas l-espożizzjoni għal erlotinib b'50-60%. Id-doża massima ttollerata ta' Tarceva f'pazjenti b'NSCLC li jpejpu s-sigaretti kienet 300 mg. Id-doża ta' 300 mg ma wrietx titjib fl-effikaċja fit-trattament tat-tieni għażla wara li falliet il-kimoterapija meta mqabbla mad-doża rrakkomandata ta' 150 mg f'pazjenti li jkomplu jpejpu s-sigaretti. Id-*data* dwar is-sigurtà kienet paragonabbli bejn id-doži ta' 300 mg u 150 mg; madankollu, kien hemm żieda numerika fl-inċidenza ta' raxx, marda tal-interstizju tal-pulmun u dijarea, f'pazjenti li jirċievu l-oġġla doża ta' erlotinib. Dawk li bħalissa qed ipejpu għandhom jiġu rrakkomandati biex jieqfu mit-tipjip (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, 5.1 u 5.2).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal erlotinib jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Valutazzjoni tal-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR

Meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' Tarceva bħala trattament tal-ewwel għażla jew ta' manteniment għal NSCLC avanzat lokalment jew metastatiku, huwa importanti li jiġi determinat l-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR ta' pazjent.

Test invalidat, robust, affidabbli u sensittiv li għandu livell limitu ta' pożittività speċifikat minn qabel u li huwa muri li huwa utli biex jiġi determinat l-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR, bl-użu ta' DNA tat-tumur derivata minn kampjun ta' tessut jew DNA hielsa fiċ-ċirkolazzjoni (cfDNA - *circulating free DNA*) miksuba minn kampjun tad-dem (plazma), għandu jitwettaq skont il-prattika medika lokali.

Jekk jintuża test ta' cfDNA bbażat fuq il-plazma u r-riżultat ikun negattiv għall-mutazzjonijiet li jattivaw, wettaq test tat-tessut fejn possibbli minhabba l-potenzjal ta' riżultati negattivi foloz minn test ibbażat fuq il-plazma.

### Pazjenti li jpejpu

Pazjenti li bħalissa jpejpu għandhom jiġu avżati sabiex jiefqu jpejpu, minhabba li l-konċentrazzjonijiet fil-plazma ta' erlotinib f'pazjenti li jpejpu huma mnaqqsa meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpu. L-ammont ta' tnaqqis huwa probabbli li jkun klinikament sinifikanti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.5, 5.1 u 5.2).

### Marda tal-Interstizju tal-Pulmun

Każijiet ta' episodji li jixbħu lill-marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD), inkluż imwiet, ġew irrappurtati b'mod mhux komuni f'pazjenti li qed jingħataw Tarceva għall-kura ta' kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (NSCLC), kanċer tal-frixa jew tumuri solidi avanzati oħra. Fl-istudju kruċjali BR.21 f'NSCLC, l-inċidenza ta' ILD (0.8%) kienet l-istess kemm fil-grupp tal-plaċebo kif ukoll f'dak ta' Tarceva. F'meta-analizi ta' provi kliniċi randomised u kkontrollati dwar NSCLC (minbarra studji ta' fażi I u studji bi grupp wieħed ta' fażi II minhabba nuqqas ta' gruppi ta' kontroll), l-inċidenza ta' każijiet jixbħu lil ILD kienet ta' 0.9% fuq Tarceva meta mqabbel ma' 0.4% f'pazjenti fil-gruppi ta' kontroll. Fl-istudju tal-kanċer tal-frixa flimkien ma' gemcitabine, l-inċidenza ta' episodji jixbħu lil ILD kienet ta' 2.5% fil-grupp Tarceva flimkien ma' gemcitabine meta mqabbla ma' 0.4% fil-grupp ta' ikkurat bil-plaċebo flimkien ma' gemcitabine. Dijanjosi rappurtati f'pazjenti ssuspettati li għandhom episodji jixbħu lil ILD jinkudu pulmonite, pulmonite tar-radjazzjoni, pulmonite tal-ipersensittività, pulmonite tal-interstizju, marda tal-interstizju tal-pulmun, bronkolite oblitterattiva, fibrosi pulmonari, Sindrome ta' Diffikultà Respiratorja Akuta (ARDS), alveolite u nfiltrazzjoni fil-pulmun. Is-sintomi bdew minn ftit granet sa diversi xhur wara li nbdiet it-terapija b'Tarceva. Fatturi li jfjixxlu jew jikkontribixxu bħal kimoterapija fl-istess hin jew minn qabel, radjuterapija minn qabel, marda tal-parenkima tal-pulmun ġà eżistenti, marda metastatiku tal-pulmun, jew infezzjonijiet tal-

pulmon, kienu frekwenti. Inċidenza oghla ta' ILD (madwar 5% b'rata ta' mortalità ta' 1.5%) hija osservata fost pazjenti fi studji li twettqu fil-Ġappun.

F'pazjenti li żviluppaw bidu akut ta' sintomi pulmonari bla spjegazzjoni godda u/jew progressivi, bħal qtugħ ta' nifs, sogħla u deni, it-terapija b'Tarceva għandha titwaqqaf sakemm issir evalwazzjoni dijanjostika. Pazjenti kkurati fl-istess waqt b'erlotinib u gemcitabine għandhom jiġu sorveljati b'attenzjoni għall-possibilità li jiżviluppaw tossiċità tixbaħ lil ILD. Jekk ILD hija ddijanjostikata, Tarceva għandu jitwaqqaf u kura xierqa tinbeda skont il-bżonn (ara sezzjoni 4.8).

#### Dijarea, deidrazzjoni, żbilanċ fl-elettroliti u insuffiċjenza renali

Dijarea (inkluż każijiet rari ħafna b'riżultat fatali) sehhet f'madwar 50% tal-pazjenti fuq Tarceva u dijarea moderata jew qawwija għandha tiġi kkurata b' eż. loperamide. F'ċertu każijiet jista' jkun neċessarju li d-doża titnaqqas. Fi studji kliniċi id-doża kienet imnaqqsa bi kwantitajiet ta' 50 mg. Tnaqqis tad-doża bi kwantitajiet ta' 25 mg ma ġewx investigati. F'każ ta' dijarea qawwija jew persistenti, dardir, anoressija, jew rimettar assoċjat ma' deidrazzjoni, terapija b'Tarceva trid titwaqqaf u miżuri xierqa jittiehdu għall-kura tad-deidrazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti rari ta' ipokalimja u insuffiċjenza renali (inkluż mwiet). Uħud mill-każijiet kienu sekondarji għall-deidrazzjoni qawwija minħabba dijarea, rimettar u/jew anoressija, filwaqt li oħrajn irriżultaw wkoll minħabba l-użu fl-istess hin ta' kimoterapija. F'każijiet ta' dijarea aktar serja jew persistenti, jew każijiet li jwasslu għall-deidrazzjoni, speċjalment fi gruppi ta' pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju li jaggravaw (speċjalment kimoterapija u mediċini oħra li jittiehdu fl-istess waqt, sintomi jew mard jew kondizzjonijiet oħra li jippreddisponu inkluż età avanzata), kura b'Tarceva trid titwaqqaf u miżuri xierqa għandhom jittiehdu sabiex il-pazjenti jiġu reidrati intensivament minn ġol-vini. Barra minn hekk, f'pazjenti b'riskju ta' deidrazzjoni, il-funzjoni renali u l-elettroliti fis-serum, inkluż il-potassju għandhom jiġu osservati wkoll.

#### Epatotossiċità

Każijiet serji ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina (DILI - *drug-induced liver injury*) inklużi epatite, epatite akuta u insuffiċjenza tal-fwied (inkluż imwiet) kienu rappurtati waqt l-użu ta' Tarceva. Il-fatturi ta' riskju jistgħu jinkludu mard tal-fwied eżistenti minn qabel jew l-użu fl-istess waqt ta' medikazzjonijiet epatotossiċi. Huwa rakkomandat ittestjar perjodiku tal-funzjoni tal-fwied matul it-trattament b'Tarceva. Il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied għandha tiżdied fil-pazjenti b'indeboliment tal-fwied eżistenti minn qabel jew b'ostruzzjoni biljari. Fil-pazjenti li jirrappurtaw sintomi li jistgħu jindikaw ħsara fil-fwied għandhom isiru evalwazzjoni klinika fil-pront u testijiet biex tiġi mkejla l-funzjoni tal-fwied. L-iddożar ta' Tarceva għandu jitwaqqaf jekk il-bidliet fil-funzjoni tal-fwied huma severi (ara sezzjoni 4.8). Tarceva mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'disfunzjoni severa tal-fwied.

#### Perforazzjoni gastro-intestinali

Pazjenti li qed jirċievu Tarceva huma f'riskju akbar li jiżviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali, li kienet osservata b'mod mhux komuni (inkluż xi każijiet b'riżultat fatali). Pazjenti li qed jirċievu fl-istess waqt sustanzi anti-aġġoġeniċi, kortikosteroidi, NSAIDs, u/jew kimoterapija bbażata fuq taxane, jew li għandhom passat ta' ulċerazzjoni peptika jew marda divertikulari huma f'riskju ikbar. Tarceva għandhu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.8).

#### Disturbi bullużi u bil-qxur fil-ġilda

Kienu rappurtati kundizzjonijiet bullużi, bl-infafet u bil-qxur, inkluż każijiet rari ħafna li jissuġġerixxu s-sindrome Stevens-Johnson/Nekroliżi epidermali tossika, li f'xi każijiet kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Kura b'Tarceva għandha tiġi interrotta jew imwaqqfa jekk il-pazjent jiżviluppa kundizzjonijiet severi bullużi, bl-infafet jew bil-qxur. Pazjenti b'disturbi bullużi u bil-qxur fil-ġilda għandhom jiġu ttestjati għall-infezzjoni fil-ġilda u kkurati skont il-linji gwida lokali għall-ġestjoni.

#### Disturbi fl-għajnejn

Pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi li jissuġġerixxu keratite bħal: infjammazzjoni fl-għajnejn, dmugh, sensittività għad-dawl, vista mċajpra, ugiġħ fl-għajnejn u/jew għajnejn ħomor akuti jew li qed jaggravaw għandhom jintbagħtu minnufih għand speċjalista tal-oftalmologija.

Jekk tiġi kkonfermata dijanjosi ta' keratite ulċerattiva, kura b'Tarceva għandha titwaqqaf temporanjament jew għal kollox. Jekk tiġi ddiagnostikata keratite, il-benefiċċji u r-riskji li titkompla l-kura għandhom jiġu kkunsidrati b'attenzjoni. Tarceva għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'passat mediku ta' keratite, keratite ulċerattiva jew għajnejn xotti b'mod sever. Użu ta' lentijiet tal-kuntatt ukoll huwa fattur ta' riskju għall-keratite u ulċerazzjoni. Kienu irrappurtati każijiet rari ħafna ta' perforazzjoni tal-korneja jew ulċerazzjoni waqt l-użu ta' Tarceva (ara sezzjoni 4.8).

#### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra

Indutturi qawwiya ta' CYP3A4 jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' erlotinib filwaqt li inibituri qawwiya ta' CYP3A4 jistgħu jwasslu għal tossiċità miżjuda. Kura flimkien ma' dawn it-tipi ta' sustanzi għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.5).

#### Forom oħra ta' interazzjonijiet

Erlotinib huwa kkaratterizzat b'nuqqas fis-solubilità f'pH aktar minn 5. Prodotti mediċinali li jbiddu l-pH tal-parti ta' fuq ta' l-apparat Gastro-Intestinali (GI) bħal inibituri tal-pompi tal-protoni, antagonisti ta' H<sub>2</sub> u antaċidi, jistgħu jbiddu s-solubilità ta' erlotinib u għalhekk il-biodisponibilità tiegħu. Żieda fid-doża ta' Tarceva meta mogħtija flimkien ma' dawn is-sustanzi x'aktarx li ma tikkompensax għan-nuqqas ta' espożizzjoni. Taħlita ta' erlotinib ma' inibituri tal-pompi tal-protoni għandha tiġi evitata. L-effetti ta' l-għotja ta' erlotinib flimkien ma' antagonisti ta' H<sub>2</sub> u antaċidi mhumx magħrufa; iżda, biodisponibilità mnaqqsqa hija probabbli. Għalhekk l-għotja flimkien ta' dawn it-taħlitiet għandha tiġi evitata (ara sezzjoni 4.5). Waqt kura b'Tarceva, jekk l-użu ta' antaċidi huwa kkunsidrat bħala neċessarju, għandhom jittiehdu mill-anqas 4 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' kuljum ta' Tarceva.

#### Eċċipjenti b'effett magħruf

Il-pilloli fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (anqas minn 23 mg) f'kull pillola, jiġifieri Tarceva huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Studji ta' interazzjoni saru biss f'l-adulti.

#### Erlotinib u substrati oħra ta' CYP

Erlotinib huwa inibitur qawwi ta' CYP1A1, u inibitur moderat ta' CYP3A4 u CYP2C8, kif wkoll huwa inibitur b'saħħtu ta' glukuronidazzjoni minn UGT1A1 *in vitro*.

Ir-rilevanza fiżjoloġika ta' l-inibizzjoni b'saħħta ta' CYP1A1 mhix magħrufa minhabba d-dehra limitata ħafna ta' CYP1A1 fit-tessut uman.

Meta erlotinib ingħata flimkien ma' ciprofloxacina, inibitur moderat ta' CYP1A2, l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] żdiedet b'mod sinifikattiv b'39%, waqt li ma nstabex l-ebda bidla ta' sinifikanza statistika f' $C_{max}$ . Bl-istess mod, l-espożizzjoni għall-metabolit attiv żdiedet b'madwar 60% u 48% għall-AUC u  $C_{max}$ , rispettivament. Ir-relevanza klinika ta' din iż-żieda ma gietx stabbilita. Għandu jkun hemm kawtela meta ciprofloxacina jew inibituri qawwiya ta' CYP1A2 (e.ż. fluvoxamine) jithallu flimkien ma' erlotinib. Jekk ikunu osservati reazzjonijiet avversi relatati ma' erlotinib, id-doża ta' erlotinib tista' titnaqqas.

Kura minn qabel jew għotja fl-istess hin ta' Tarceva ma bidlux it-tnehhija tas-substrati prototipici ta' CYP3A4, midazolam u erythromycin, iżda deheru li jnaqqsu il-biodisponibilità orali ta' midazolam b'sa 24%. Fi studju kliniku ieħor, erlotinib intwera li ma affettwax il-farmakokinetika ta' paclitaxel, substrat ta' CYP3A4/2C8, mogħti fl-istess hin. Għalhekk, interazzjonijiet sinifikanti mat-tnehhija ta' substrati oħra ta' CYP3A4 huma improbabbli.

L-inibizzjoni ta' glukuronidazzjoni tista' tikkawża interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li huma substrati ta' UGT1A1 u jitnehhew esklużivament permezz ta' dan il-passaġġ. Pazjenti b'ammont żgħir ta' UGT1A1 jew mard ġenetiku ta' glukuronidazzjoni (eż. il-marda ta' Gilbert) jistgħu juru żieda tal-konċentrazzjoni fis-serum ta' bilirubina u jridu jiġu kkurati b'attenzjoni.

Erlotinib huwa metabolizzat mill-fwied permezz ta' ċitokromi tal-fwied fil-bniedem, prinċipalment minn CYP3A4 u ftit inqas minn CYP1A2. Metaboliżmu mhux fil-fwied, minn CYP3A4 ġol-musrana, CYP1A1 fil-pulmun, u CYP1B1 fit-tessut tat-tumur ukoll jikkontribwixxu potenzjalment għat-tnehhija metabolika ta' erlotinib. Interazzjonijiet potenzjali jistgħu jsejnhu ma' sustanzi attivi li jiġu metabolizzati minn, jew huma inibituri jew indutturi ta' dawn l-enzimi.

Inibituri qawwija ta' l-attività ta' CYP3A4 inaqqsu l-metaboliżmu ta' erlotinib u jżidu il-konċentrazzjoni ta' erlotinib fil-plażma. Fi studju kliniku, l-użu ta' erlotinib flimkien ma' ketoconazole (200 mg mill-ħalq darbtejn kuljum għal ħamest ijiem), inibitur qawwi ta' CYP3A4, wassal għal żieda fl-espożizzjoni ta' erlotinib (86% ta' AUC u 69% ta'  $C_{max}$ ). Għalhekk, l-użu ta' erlotinib flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 eż. azole antifungals (ketoconazole, itraconazole, voriconazole), inibituri tal-protease, erythromycin jew clarithromycin, trid issir b'attenzjoni. Jekk hemm bżonn id-doża ta' erlotinib trid titnaqqas, speċjalment jekk tiġi osservata tossiċità.

Indutturi potenti ta' l-attività ta' CYP3A4 iżidu l-metaboliżmu ta' erlotinib u sinnifikament inaqqsu l-konċentrazzjoni ta' erlotinib fil-plażma. Fi studju kliniku, l-użu ta' erlotinib flimkien ma' rifampicin (600 mg mill-ħalq darba kuljum għal sebat ijiem), induttur qawwi ta' CYP3A4, wassal għal tnaqqis ta' 69% fl-AUC medjan ta' erlotinib. L-ġhotja flimkien ta' rifampicin ma' doża waħda ta' 450 mg ta' Tarceva wassal għal espożizzjoni medja għal erlotinib (AUC) ta' 57.5% ta' dik wara doża waħda ta' 150 mg ta' Tarceva fin-nuqqas ta' kura b'rifampicin. Għalhekk, l-ġhotja ta' Tarceva flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 għandha tiġi evitata. Għall-pazjenti li jinħtieġu kura b'Tarceva flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A4 bħal rifampicin, għandha tiġi kkunsidrata żieda fid-doża għal 300 mg filwaqt li s-sigurtà tagħhom (inkluż il-funzjonijiet renali u tal-fwied u l-elektroliti fis-serum) tiġi sorveljata mill-viċin, u jekk ittollerat tajjeb għal aktar minn ġimagħtejn, aktar żieda sa 450 mg tista' tkun ikkunsidrata b'sorveljanza tas-sigurtà mil-viċin. Espożizzjoni mnaqqa tista' tiġi wkoll b'indutturi oħra eż. phenytoin, carbamazepine, barbiturates jew St. John's Wort (*hypericum perforatum*). L-użu ta' dawn is-sustanzi attivi ma' erlotinib trid issir b'attenzjoni. Kura alternattiva, mingħajr attività qawwija li tinduċi lil CYP3A4, trid tiġi kkunsidrata meta possibli.

#### Erlotinib u sustanzi kontra t-tagħqid tad-demem derivati minn coumarin

F'pazjenti li jirċievu Tarceva, kienet irrappurtata interazzjoni ma' sustanzi kontra t-tagħqid tad-demem derivati minn coumarin, inkluż warfarin, li wasslet għall-żjieda fl-International Normalized Ratio (INR) u episodji ta' fsada li f'xi każijiet kienu fatali. Pazjenti li qed jieħdu sustanzi kontra t-tagħqid tad-demem derivati minn coumarin għandhom jiġu ssorveljati regolarment għal kull tibdil fil-ħin prothrombin jew INR.

#### Erlotinib u statins

It-taħlita ta' Tarceva u statin tista' żżid il-potenzjal ta' mijopatija kkawżata minn statin, inkluż rabdomijolisi, li kienet osservata b'mod rari.

#### Erlotinib u pazjenti li jpejpu

Ir-riżultati ta' studju ta' interazzjoni farmakokinetika indikaw tnaqqis sinnifikanti ta' 2.8-, 1.5-, u 9-drabi l-AUC<sub>inf</sub>,  $C_{max}$  u l-konċentrazzjoni tal-plażma wara 24 siegħa, rispettivament, wara l-ġhotja ta' Tarceva f'pazjenti li jpejpu meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux. Għalhekk, pazjenti li għadhom ipejpu għandhom jiġu mhegġa biex jieqfu jpejpu malajr kemm jista' jkun qabel ma jibdew kura b'Tarceva, minħabba li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' erlotinib jonqsu jekk ma jifqux. Abbażi tad-data mill-istudju CURRENTS, ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' xi benefiċċju ta' doża oghla ta' erlotinib ta' 300 mg meta mqabbla mad-doża rakkomandata ta' 150 mg f'dawk li jpejpu. Id-data dwar is-sigurtà kienet paragonabbli bejn id-doži ta' 300 mg u 150 mg; madankollu, kien hemm żieda numerika fl-inċidenza ta' raxx, marda tal-interstizzju tal-pulmun u dijarea, f'pazjenti li jirċievu l-ogħla doża ta' erlotinib (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 5.1 u 5.2).

#### Erlotinib u inibituri ta' P-glycoprotein

Erlotinib huwa substrat tat-trasportatur tas-sustanza attiva ta' P-glycoprotein. L-ghotja flimkien ta' inibituri ta' Pgp, e.ż. cyclosporine u verapamil, tista' twassal għal tibdil fid-distribuzzjoni u/jew tibdil fl-eliminazzjoni ta' erlotinib. Il-konsegwenza ta' din l-interazzjoni e.ż. tossiċità tas-CNS, għadha ma gietx stabbilita. F'dawn iċ-ċirkostanzi jrid ikun hemm kawtela.

#### Erlotinib u prodotti mediċinali li jbiddu l-pH

Erlotinib huwa kkaratterizzat minn tnaqqis fis-solubilità f'pH ta' aktar minn 5. Prodotti mediċinali li jbiddu l-pH tal-parti ta' fuq tas-sistema Gastro-Intestinali (GI) jistgħu jbiddu s-solubilità ta' erlotinib u b'hekk il-bijodisponibilità tiegħu. L-ghotja flimkien ta' erlotinib ma' omeprazole, inibitur tal-pompi tal-protoni (PPI), naqqas l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjoni massima [C<sub>max</sub>] b' 46% u 61%, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda tibdil f'T<sub>max</sub> jew fil-half-life. L-ghoti ta' Tarceva flimkien ma' 300 mg ranitidine, antagonist tar-riċettur H2, jnaqqas l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjonijiet massimi [C<sub>max</sub>] bi 33% u 54%, rispettivament. Żjieda fid-doża ta' Tarceva meta mogħti flimkien ma' sustanzi bħal dawn x'aktarx li ma tikkompensax għal dan it-telf fl-espożizzjoni. Madankollu, meta Tarceva kien iddożat wahdu, sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara ranitidine 150 mg b.i.d., l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjonijiet massimi [C<sub>max</sub>] naqsu biss bi 15% u 17%, rispettivament. L-effett ta' antaċidi fuq l-assorbiment ta' erlotinib ma għiex investigat iżda l-assorbiment jista' jiġi mnaqqas, u b'hekk iwassal għall-livelli aktar baxxi fil-plażma. Bħala sommarju, it-taħlita ta' erlotinib ma' inibituri tal-pompi tal-protoni għandha tiġi evitata. Waqt kura b'Tarceva, jekk l-użu ta' antaċidi huwa kkunsidrat bħala neċessarju, għandhom jittiehdu mill-anqas 4 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' kuljum ta' Tarceva. Jekk jiġi kkunsidrat l-użu ta' ranitidine, dan għandu jintuża wahdu; i.e. Tarceva għandu jittiehed ta' l-inqas sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara d-dożaġġ ta' ranitidine.

#### Erlotinib u Gemcitabine

Fi studju ta' Faži Ib, la kien hemm effetti sinifikanti ta' gemcitabine fuq il-farmakokinetika ta' erlotinib, u lanqas effetti sinifikanti ta' erlotinib fuq il-farmakokinetika ta' gemcitabine.

#### Erlotinib u Carboplatin/Paclitaxel

Erlotinib iżid il-konċentrazzjonijiet ta' platinum. Fi studju kliniku, l-użu ta' erlotinib flimkien ma' carboplatin u paclitaxel wassal għal żieda ta' 10.6% fl-AUC<sub>0-48</sub> totali ta' platinum. Għalkemm statistikament sinifikanti, il-kobor ta' din id-differenza mhux ikkunsidrat li huwa klinikament rilevanti. Fil-prattika klinika, jista' jkun hemm ukoll fatturi oħra li jwasslu għal żieda fl-espożizzjoni għal carboplatin, bħal indeboliment renali. Ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti ta' carboplatin jew paclitaxel fuq il-farmakokinetika ta' erlotinib.

#### Erlotinib u Capecitabine

Capecitabine jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' erlotinib. Meta erlotinib inġhata flimkien ma' capecitabine, kien hemm żieda statistikament sinifikanti fl-AUC ta' erlotinib u żieda żgħira f'C<sub>max</sub> meta mqabbel mal-valuri osservati fi studju iehor fejn erlotinib inġhata bħala aġent wahdu. Ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti ta' erlotinib fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine.

#### Erlotinib u inibituri ta' proteasome

Minhabba l-mekkaniżmu ta' kif jaħdmu, inibituri ta' proteasome inkluż bortezomib jistgħu jkunu mistennija li jinfluwenzaw l-effett ta' inibituri ta' EGFR inkluż erlotinib. Din l-influwenza hija appoġġata minn dejta klinika limitata u studji ta' qabel l-użu kliniku li juru degradazzjoni ta' EGFR permezz tal-proteasome.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx dejta adegwata għall-użu ta' erlotinib f'nisa tqal. Studji fuq l-animali ma wrew l-ebda evidenza ta' teratoġenicità jew hłas mhux normali. Madankollu, effett avvers fuq it-tqala ma jistax jiġi eskluż għax studji fuq il-firien u l-fniek urew żjieda fil-mewt tal-embriju/fetu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf.

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati sabiex jevitaw tqala waqt li qed jiehdu Tarceva. Għandhom jintużaw mezz ta' kontraċezzjoni adegwati waqt it-terapija, u għal ta' l-inqas ġimagħtejn wara li tintemm it-terapija. Il-kura f' nisa tqal għandha titkompla biss jekk il-benefiċċju potenzjali għall-omm huwa akbar mir-riskji għall-fetu.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk erlotinib jintremiex fil-ħalib uman. Ma twettaq l-ebda studju biex jiġi evalwat l-impatt ta' Tarceva fuq il-produzzjoni tal-ħalib jew il-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider. Peress li l-potenzjal għal ħsara lit-tarbija mreda' mhuwiex magħruf, l-ommijiet għandhom jiġu avżati biex ma jreddghux waqt li qed jiehdu Tarceva u għal tal-anqas ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

#### Fertilità

Studji fuq l-annimali ma wrew l-ebda evidenza ta' tnaqqis fil-fertilità. Madankollu, effetti avversi fuq il-fertilità ma jistax jiġi eskluż għax studji fuq l-annimali wrew effetti fuq il-parametri riproduttivi (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni; iżda erlotinib mhux assoċjat ma' tnaqqis fl-abilità mentali.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-evalwazzjoni tas-sigurtà ta' Tarceva hija bbażata fuq id-*data* minn aktar minn 1500 pazjent ittrattati b'mill-inqas doża waħda ta' 150 mg ta' Tarceva bħala monoterapija u aktar minn 300 pazjent li rċewew Tarceva 100 jew 150 mg flimkien ma' gemcitabine.

#### Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (Tarceva mogħti bħala monoterapija)

#### Trattament tal-Ewwel Għażla ta' Pazjenti b'Mutazzjonijiet ta' EGFR

Fi studju ta' fażi III *open-label* u randomised, ML20650, li sar fuq 154 pazjent, is-sigurtà ta' Tarceva għat-trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti b'NSCLC b'mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR kienet evalwata f'75 pazjent.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) frekwenti osservati f'pazjenti ttrattati b'Tarceva fl-istudju ML20650 kienu raxx u dijarea, il-biċċa l-kbira kienu ta' Grad 1/2 fis-severità u setgħu jiġu mmaniġġjati mingħajr intervent. L-informazzjoni shiha dwar il-grad u l-inċidenza ta' raxx u dijarea għall-istudji kliniċi kollha hija disponibbli fis-sezzjoni 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula' hawn taħt.

#### Trattament ta' manteniment

F'żewġ studji oħra ta' Fażi III double-blind, randomised u kkontrollati bil-placebo, BO18192 (SATURN) u BO25460 (IUNO); Tarceva ngħata bħala manteniment wara kimoterapija tal-ewwel għażla. Dawn l-istudji twettqu fuq total ta' 1532 pazjent b'NSCLC avanzat, rikorrenti jew metastatiku wara kimoterapija standard tal-ewwel għażla bbażata fuq platinum.

L-aktar ADRs frekwenti osservati f'pazjenti ttrattati b'Tarceva fl-istudji BO18192 u BO25460 kienu raxx u dijarea.

### Trattament tat-Tieni Għażla u Sussegwenti

Fi studju randomised u double-blind (BR.21; Tarceva mogħti bħala terapija tat-tieni preferenza), raxx u dijarea kienu l-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) komuni li ġew irrappurtati. Hafna kienu Grad 1/2 fis-severità u kienu kkontrollati mingħajr l-ebda intervent. Iż-żmien medjan sakemm deher ir-raxx kien ta' tmint ijiem, u ż-żmien medjan sakemm dehret id-dijarea kien ta' 12-il ġurnata.

### Kanċer tal-frixa (Tarceva mogħti flimkien ma' gemcitabine)

Fl-istudju piviali PA.3, f'pazjenti b'kanċer tal-frixa li kienu qed jirċievu Tarceva 100 mg flimkien ma' gemcitabine, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu għeja, raxx u dijarea. Iż-żmien medjan sal-bidu ta' raxx u dijarea kien ta' 10 ijiem u 15-il jum, rispettivament.

### Sommarju tar-reazzjonijiet avversi f'tabella

L-inċidenza ta' ADRs mill-provi kliniċi u mill-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq irrappurtata b'Tarceva wahdu jew flimkien ma' kimoterapija huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 1. Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi MedDRA. Il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1: Sommarju ta' ADRs minn provi kliniċi u mill-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq skont il-kategorija ta' frekwenza:

| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>             |                                                                                    |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Komuni hafna</i>                                   | infezzjoni*                                                                        |
| <b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>       |                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                   | anoressija, tnaqqis fil-piż                                                        |
| <b>Disturbi psikjatriċi</b>                           |                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                   | depressjoni                                                                        |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>                   |                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                   | newropatija, uġiġh ta' ras                                                         |
| <b>Disturbi fl-għajnejn</b>                           |                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                   | keratokonguntivite sikka                                                           |
| <i>Komuni</i>                                         | keratite, konguntivite                                                             |
| <i>Mhux komuni</i>                                    | bidliet fix-xagħar tal-għajnejn*                                                   |
| <i>Rari hafna</i>                                     | perforazzjonijiet tal-kornea, ulċeri fil-kornea, uveite                            |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b> |                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                   | qtuġh ta' nifs, sogħla                                                             |
| <i>Komuni</i>                                         | epistassi                                                                          |
| <i>Mhux komuni</i>                                    | marda tal-interstizju tal-pulmun*                                                  |
| <b>Disturbi gastrointestinali</b>                     |                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                   | dijarea* nawsja, rimettar, stomatite, uġiġh addominali, dispepsja, gass fl-istonku |
| <i>Komuni</i>                                         | fsada gastrointestinali*                                                           |
| <i>Mhux komuni</i>                                    | perforazzjonijiet gastrointestinali*                                               |
| <i>Rari</i>                                           | pnewmatoži intestinali                                                             |

|                                                                       |                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>                               |                                                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                                   | anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied*                                                                    |
| <i>Rari</i>                                                           | insufficjenza tal-fwied*, epatite                                                                                  |
| <i>Mhux maghrufa (Ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)</i> | epatite akuta                                                                                                      |
| <b>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda</b>             |                                                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                                   | raxx*, hakk                                                                                                        |
| <i>Komuni</i>                                                         | alopecja, gilda xotta, paronikja, follikulite, akne/dermatite acneiform, qsim fil-gilda                            |
| <i>Mhux komuni</i>                                                    | xaghar ecessiv, bidliet fil-hugbejn, dwiefer fragli u laxki, reazzjonijiet hfief tal-gilda bhal iperpigmentazzjoni |
| <i>Rari</i>                                                           | sindrome ta' eritrodisastezija palmari-plantari                                                                    |
| <i>Rari hafna</i>                                                     | sindrome ta' Stevens-Johnson/Nekrolizi epidermali tossika*                                                         |
| <b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>                     |                                                                                                                    |
| <i>Komuni</i>                                                         | insufficjenza tal-kliewi                                                                                           |
| <i>Mhux komuni</i>                                                    | nefrite, proteina fl-awrina                                                                                        |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>         |                                                                                                                    |
| <i>Komuni hafna</i>                                                   | gheja, deni, tertir                                                                                                |

\*Għal dettalji addizzjonali, ara s-sezzjoni "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" hawn taht.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### Raxx

Raxx jinkludi dermatite acneiform. Generalment, ir-raxx jidher bħala raxx hafif jew moderat b'eritema u bi nfafet u ponot, li jista' jsehh jew jaggrava f'postijiet esposti għax-xemx. Għall-pazjenti li huma esposti għax-xemx, jista' jkun rakkomandat ilbies ta' protezzjoni, u/jew użu ta' prodotti ta' protezzjoni mix-xemx (eż. li fihom minerali).

##### Dijarea

Dijarea tista' twassal għal deidratazzjoni, ipokalemija u insufficjenza tal-kliewi. Din tinkludi mwiet (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2: Sommarju tal-incidenza u l-grad ta' raxx u dijarea osservati f'kull studju kliniku

| Studju  | Indikazzjoni     | Raxx (%)  |     |   |                     |                   |  | Dijarea (%) |     |   |                     |                   |  |
|---------|------------------|-----------|-----|---|---------------------|-------------------|--|-------------|-----|---|---------------------|-------------------|--|
|         |                  | Grad      |     |   | Azzjoni mehuda      |                   |  | Grad        |     |   | Azzjoni mehuda      |                   |  |
|         |                  | Kwalunkwe | 3   | 4 | Twaq q <sup>1</sup> | Mo d <sup>2</sup> |  | Kwalunkwe   | 3   | 4 | Twaq q <sup>1</sup> | Mo d <sup>2</sup> |  |
| ML20650 | NSCLC            | 80        | 9   | 0 | 1                   | 11                |  | 57          | 4   | 0 | 1                   | 7                 |  |
| BO18192 | NSCLC            | 49.2      | 6.0 | 0 | 1                   | 8.3               |  | 20.3        | 1.8 | 0 | <1                  | 3                 |  |
| BO25460 | NSCLC            | 39.4      | 5.0 | 0 | 0                   | 5.6               |  | 24.2        | 2.5 | 0 | 0                   | 2.8               |  |
| BR.21   | NSCLC            | 75        | 9   |   | 1                   | 6                 |  | 54          | 6   |   | 1                   | 1                 |  |
| PA.3    | Kanċer tal-frixa | -         | 5   |   | 1                   | 2                 |  | -           | 5   |   | 1                   | 2                 |  |

1 Twaqqif

2 Modifika tad-doża

### Infezzjoni

Din tista' tkun infezzjonijiet severi bi jew minghajr newtropenija, inkluzi pnemonja, sepsis u cellulite.

### Bidliet fix-xagħar tal-ghajnejn

Il-bidliet jinkludu xagħar tal-ghajnejn li jikber 'il ġewwa, tkabbir u thaxxin eċċessiv tax-xagħar tal-ghajnejn.

### Marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD - interstitial lung disease)

ILD tinkludi imwiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu Tarceva għat-trattament ta' NSCLC jew tumuri solidi avanzati oħra (ara sezzjoni 4.4). Giet osservata inċidenza oġġla f'pazjenti fil-Ġappun (ara sezzjoni 4.4).

### Fsada gastrointestinali (GI)

Fsada GI tinkludi mwiet (ara sezzjoni 4.4). Fl-istudji kliniċi, xi każijiet kienu assoċjati mal-ġhoti fl-istess waqt ta' warfarin u xi wħud mal-ġhoti fl-istess waqt ta' NSAID (ara sezzjoni 4.5). Perforazzjonijiet gastrointestinali wkoll jinkludu mwiet (ara sezzjoni 4.4).

### Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied

L-anormalitajiet jinkludu żieda f'alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] u bilirubina. Fil-biċċa l-kbira, il-każijiet kienu ħfief sa moderati fis-severità, temporanji fin-natura jew assoċjati ma' metastasi fil-fwied.

### Insuffiċjenza tal-fwied

Din tinkludi mwiet. Il-fatturi ta' riskju jistgħu jinkludu mard tal-fwied eżistenti minn qabel jew medikazzjonijiet epatotossiċi fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.4).

### Sindrome ta' Stevens-Johnson/Nekroliżi epidermali tossika

Din tinkludi mwiet (ara sezzjoni 4.4).

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

Doži singoli mill-halq ta' Tarceva sa' 1000 mg ta' erlotinib f'soġġetti f'saħħithom, u sa' 1600 mg f'pazjenti bil-kanċer kienu ttollerati. Doži ripetuti darbtejn kuljum ta' 200 mg f'soġġetti f'saħħithom kienu ttollerati ftit li xejn wara biss ftit ġranet ta' dożaġġ. Ibbażat fuq dejta minn dawn l-istudji, reazzjonijiet avversi serji bħal dijarea, raxx u possibilmint żieda fl-attività ta' aminotransferases tal-fwied jistgħu jsejnhu b'doži aktar mid-doża rrakkomandata.

### Immaniġġar

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, Tarceva għandu jitwaqqaf u tinbeda kura sintomatika.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza antineoplastika, inibitur ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EB02

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Erlotinib huwa inibitur tar-riċettur tal-fattur ta' żvilupp epidermiku/ tar-riċettur tal-fattur ta' żvilupp epidermiku tip 1 uman (EGFR magħruf ukoll bħala HER1) tyrosine kinase. Erlotinib jinibixxi b'mod qawwi l-phosphorylation intraċċellulari ta' EGFR. EGFR jidher fil-wiċċ taċ-ċellula f'ċelluli normali u ċelluli tal-kanċer. F'mudelli mhux kliniċi, inibizzjoni ta' EGFR phosphotyrosine jirriżulta fi stasi ċellulari u/jew mewt.

Mutazzjonijiet ta' EGFR jistgħu jwasslu għall-attivazzjoni kostituttiva tar-rotot ta' sinjalazzjoni anti-apoptotiċi u ta' proliferazzjoni. L-effikaċja qawwiya ta' erlotinib biex jimblokka is-sinjali medjati minn EGFR f'dawn it-tumuri pożittivi għall-mutazzjoni ta' EGFR hija attribwita għal twaħħil qawwi ta' erlotinib mas-sit tat-twaħħil ta' ATP fid-dominju ta' kinase mutat ta' EGFR. Minhabba l-imblukkar ta' sinjali l-isfel, il-proliferazzjoni taċ-ċelluli titwaqqaf, u l-mewt taċ-ċelluli hija indotta mir-rotta apoptotika intrinsika. Regressjoni tat-tumur hija osservata f'mudelli grieden b'espressjoni infurzata ta' dawn il-mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR.

### Effikaċja klinika

#### Terapija primarja għall-Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (NSCLC) għall-pazjenti b'mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR (Tarceva mogħti bħala monoterapija)

L-effikaċja ta' Tarceva bħala kura primarja ta' pazjenti b'mutazzjonijiet li jattivaw lil EGFR f'NSCLC intweriet fi prova ta' fażi III, randomised, open-label (ML20650, EURTAC). Dan l-istudju sar fuq pazjenti Kawkasi b'NSCLC metastatiku jew avanzat lokament (stadju IIIB u IV) li ma kienux ħadu kimoterapija jew xi terapija sistemika kontra t-tumuri minn qabel għal marda avanzata tagħhom u li kellhom mutazzjonijiet fid-dominju ta' tyrosine kinase ta' EGFR (tneħħija ta' exon 19 jew mutazzjoni ta' exon 21). Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu Tarceva 150 mg kuljum jew sa 4 ċikli ta' kimoterapija doublet ibbażata fuq platinum.

Il-punt finali primarju kien PFS evalwata mill-investigatur. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 3.

Figura 1: Kurva Kaplan-Meier għal PFS evalwata mill-investigatur fil-prova ML20650 (EURTAC) (waqfien April 2012)

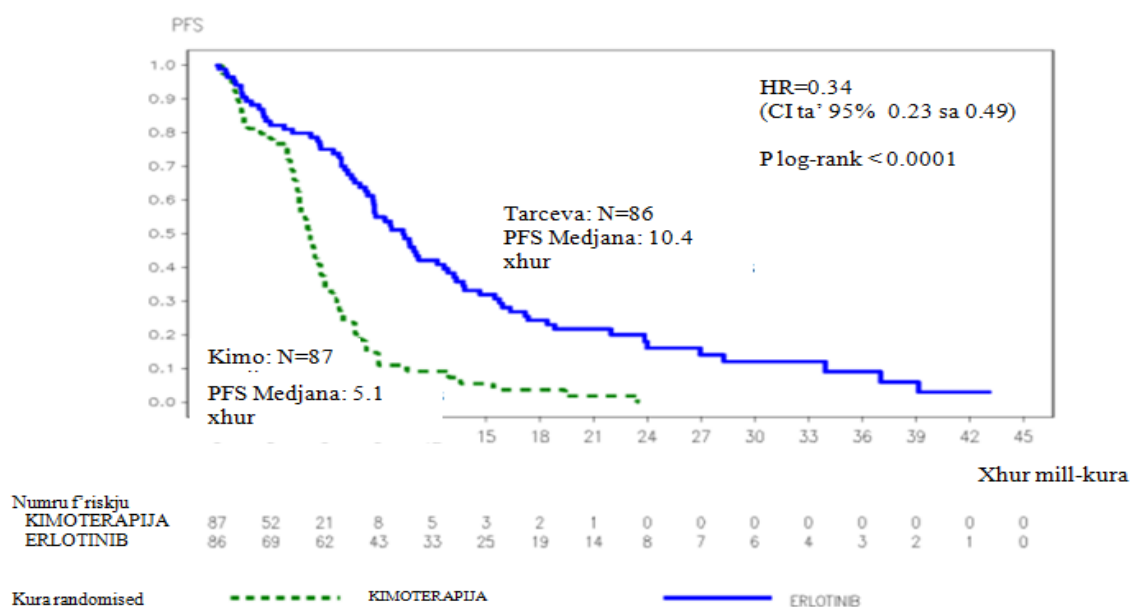


Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja ta' Tarceva kontra kimoterapija fil-prova ML20650 (EURTAC)

|                                                                                                                                             |                                                                         | Tarceva | Kimoterapija | Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%) | Valur p  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------|--------------|-------------------------------------|----------|
| <b>Analiżi Interim</b><br>ippjanata minn qabel<br>(maturità ta' OS ta' 35%)<br>(n=153)<br><br><small>Data ta' waqfien: Awwissu 2010</small> |                                                                         | n=77    | n=76         |                                     |          |
|                                                                                                                                             | Mira primarja: Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS, medjan f'xhur)* | 9.4     | 5.2          | 0.42 [0.27-0.64]                    | p<0.0001 |
|                                                                                                                                             | Evalwata mill-Investigatur **                                           | 10.4    | 5.4          | 0.47 [0.27-0.78]                    | p=0.003  |
|                                                                                                                                             | Valutazzjoni Indipendenti **                                            |         |              |                                     |          |
|                                                                                                                                             | L-Ahjar Rata ta' Rispons Globali (CR/PR)                                | 54.5%   | 10.5%        |                                     | p<0.0001 |
| <b>Analiżi Esploratorja</b><br>(maturità ta' OS ta' 40%)<br>(n=173)<br><br><small>Data ta' waqfien: Jannar 2011</small>                     | Sopravivenza Globali (OS - Overall Survival) (xhur)                     | 22.9    | 18.8         | 0.80 [0.47-1.37]                    | p=0.4170 |
|                                                                                                                                             |                                                                         | n=86    | n=87         |                                     |          |
|                                                                                                                                             | PFS (medjan f'xhur), Evalwata mill-Investigatur                         | 9.7     | 5.2          | 0.37 [0.27-0.54]                    | p<0.0001 |
|                                                                                                                                             | L-Ahjar Rata ta' Rispons Globali (CR/PR)                                | 58.1%   | 14.9%        |                                     | p<0.0001 |
| <b>Analiżi Agġornata</b><br>(maturità ta' OS ta' 62%)<br>(n=173)<br><br><small>Data ta' waqfien: April 2012</small>                         | OS (xhur)                                                               | 19.3    | 19.5         | 1.04 [0.65-1.68]                    | p=0.8702 |
|                                                                                                                                             |                                                                         | n=86    | n=87         |                                     |          |
|                                                                                                                                             | PFS (medjan f'xhur)                                                     | 10.4    | 5.1          | 0.34 [0.23-0.49]                    | p<0.0001 |
|                                                                                                                                             | OS*** (xhur)                                                            | 22.9    | 20.8         | 0.93 [0.64-1.36]                    | p=0.7149 |

CR = rispons komplut; PR = rispons parzjali

\* Kien osservat tnaqqis ta' 58% fir-riskju ta' progressjoni tal-marda jew mewt

\*\* Ir-rata globali ta' qbil bejn valutazzjoni tal-investigatur u tal-IRC kienet ta' 70%

\*\*\* Kien osservat crossover għoli bi 82% tal-pazjenti fil-grupp ta' kimoterapija jirċievu terapija sussegwenti b'inibitur ta' EGFR tyrosine kinase u kollha minbarra 2 minn dawn il-pazjenti komplew biex hađu Tarceva.

### Terapija ta' manteniment għal NSCLC wara kimoterapija preferita (Tarceva mogħti bhala monoterapija)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva bhala manteniment wara kimoterapija preferita għal NSCLC kienu investigati fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-placebo (BO18192, SATURN). Dan l-istudju twettaq fuq 889 pazjent b'NSCLC avanzat lokament jew metastatiku li m'għamlux progress wara 4 ċikli ta' kimoterapija doublet ibbażata fuq platinum. Il-pazjenti kienu randomised 1:1 biex jirċievu Tarceva 150 mg jew placebo mill-halq darba kuljum sal-progressjoni tal-marda. Il-punt finali primarju tal-istudju kien jinkludi sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) fil-pazjenti kollha. Karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Pazjenti b'ECOG PS>1, b'mard sinifikanti tal-fwied jew tal-kliewi fl-istess waqt ma kienux inklużi fl-istudju.

F'dan l-istudju, il-popolazzjoni globali wriet benefiċċju għall-punt finali primarju ta' PFS (HR= 0.71 p< 0.0001) u l-punt finali sekondarju ta' OS (HR= 0.81 p=0.0088). Madankollu l-akbar benefiċċju kien osservat f'analiżi esploratorja definita minn qabel f'pazjenti b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR (n= 49) li wriet benefiċċju sostanzjali ta' PFS (HR=0.10, CI ta' 95%, 0.04 sa 0.25; p<0.0001) u HR ta' sopravivenza globali ta' 0.83 (CI ta' 95%, 0.34 sa 2.02). 67% tal-pazjenti fuq placebo fis-sottogrupp pożittiv għall-mutazzjoni EGFR irċewew trattament tat-tieni linja jew aktar b'EGFR-TKIs. L-istudju BO25460 (IUNO) twettaq fuq 643 pazjent b'NSCLC avanzat li t-tumuri tagħhom ma kellhomx mutazzjoni li tattiva lil EGFR (tnehhija ta' exon 19 jew mutazzjoni ta' exon 21 L858R) u li ma kellhomx progressjoni tal-marda wara erba' ċikli ta' kimoterapija bbażata fuq platinum.

L-ghan tal-istudju kien li jqabbel is-sopravivenza globali ta' terapija ta' manteniment tal-ewwel linja b'erlotinib kontra erlotinib mogħti fil-hin tal-progressjoni tal-marda. L-istudju ma ssodisfax il-punt finali primarju tiegħu. OS ta' Tarceva bħala manteniment tal-ewwel linja ma kienetx superjuri għal Tarceva bħala t-tieni trattament f'pazjenti li t-tumur tagħhom ma kellux mutazzjoni li tattiva lil EGFR (HR= 1.02, CI ta' 95%, 0.85 sa 1.22, p=0.82). Il-punt finali sekondarju ta' PFS ma wera l-ebda differenza bejn Tarceva u placebo bħala trattament ta' manteniment (HR=0.94, CI ta' 95 %, 0.80 sa 1.11; p=0.48).

Abbażi tad-dejta mill-istudju BO25460 (IUNO), l-użu ta' Tarceva mhux rakkomandat bħala l-ewwel kura ta' manteniment f'pazjenti mingħajr mutazzjoni li tattiva lil EGFR.

*Kura ta' NSCLC wara falliment ta' mill-inqas kors wiehed ta' kimoterapija minn qabel (Tarceva mogħti bħala monoterapija)*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva bħala terapija tat-tieni/ tielet preferenza intweriet fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-placebo (BR.21), f'731 pazjent b'NSCLC lokalment avanzat jew li mmetastatizza wara falliment ta' minn ta' l-inqas kors wiehed ta' kimoterapija. Il-pazjenti kienu magħżula bl-addoċċ 2:1 biex jingħataw Tarceva 150 mg jew placebo mill-ħalq darba kuljum. Il-punti finali tal-istudju inkludew sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), rata ta' rispons, tul tar-rispons, żmien sakemm is-sintomi relatati mal-kanċer tal-pulmun (soghla, qtugħ ta' nifs u uġiġħ) jiddeterjoraw, u sigurtà. Il-punt finali -primarju kien sopravivenza.

Karatteristiċi demografiċi kienu bbilanċjati tajjeb bejn iż-żewġ gruppi ta' kura. Madwar tnejn minn kull tliet pazjenti kienu rġiel u madwar terz kellhom linja bażi ta' ECOG performance status (PS) ta' 2, u 9% kellhom linja bażi ECOG PS ta' 3. Tlieta u disghin fil-mija u 92% tal-pazjenti kollha fil-gruppi b'Tarceva u placebo, rispettivament, kienu rċevew minn qabel kors li kien fih platinum u 36% u 37% tal-pazjenti kollha, rispettivament, kienu rċevew terapija minn qabel b'taxane.

Il-hazard ratio (HR) aġġustat għall-imwiet fil-grupp b' Tarceva relattiv għall-grupp ta' placebo kien ta' 0.73 (95% CI, 0.60 sa 0.87) (p = 0.001). Il-persentaġġ ta' pazjenti ħajjin wara 12-il xhar kien ta' 31.2% u 21.5%, fil-gruppi ta' Tarceva u tal-placebo, rispettivament. Is-sopravivenza totali medjana kienet ta' 6.7 xhur fil-grupp b'Tarceva (95% CI, 5.5 sa' 7.8 xhur) meta mqabbel ma' 4.7 xhur fil-grupp bil-placebo (95% CI, 4.1 sa' 6.3 xhur).

L-effett fuq is-sopravivenza totali ġie studjat f'subsets differenti ta' pazjenti. L-effett ta' Tarceva fuq is-sopravivenza totali kienet simili f'pazjenti b'linja bażi tal-performance status (ECOG) ta' 2-3 (HR = 0.77, 95% CI 0.6-1.0) jew 0-1 (HR = 0.73, 95% CI 0.6-0.9), pazjenti rġiel (HR = 0.76, 95% CI 0.6-0.9) jew pazjenti nisa (HR = 0.80, 95% CI 0.6-1.1), pazjenti b'eta' < 65 sena (HR = 0.75, 95% CI 0.6-0.9) jew pazjenti ixxjah (HR = 0.79, 95% CI 0.6-1.0), pazjenti li ħadu kors wiehed minn qabel (HR = 0.76, 95% CI 0.6-1.0) jew ħadu aktar minn kors wiehed minn qabel (HR = 0.75, 95% CI 0.6-1.0), Kawkasi (HR = 0.79, 95% CI 0.6-1.0) jew pazjenti Asjatiċi (HR = 0.61, 95% CI 0.4-1.0), pazjenti b'adenokarcinoma (HR = 0.71, 95% CI 0.6-0.9) jew karcinoma taċ-ċellula skwamuża (HR = 0.67, 95% CI 0.5-0.9), iżda mhux f'pazjenti b'istologiji oħra (HR 1.04, 95% CI 0.7-1.5), pazjenti b'marda fi stadju IV fil-hin tad-dijanjsi (HR = 0.92, 95% CI 0.7-1.2) jew b' marda < stadju IV fil-hin tad-dijanjsi (HR = 0.65, 95% CI 0.5-0.8). Pazjenti li qatt ma pejpu ħadu ħafna aktar benefiċċju minn erlotinib (sopravivenza HR = 0.42, 95% CI 0.28-0.64) meta mqabbla ma' pazjenti li qed ipejpu jew kienu jpejpu (HR = 0.87, 95% CI 0.71-1.05).

F'45% tal-pazjenti li kien mgħaruf l-istat ta' espressjoni ta' EGFR, il-hazard ratio kien ta' 0.68 (95% CI 0.49-0.94) għall-pazjenti li kellhom tumuri positivi għal EGFR u 0.93 (95% CI 0.63-1.36) għall-pazjenti b' tumuri negattivi għal EGFR (iddefiniti minn IHC bl-użu ta' kitt EGFR pharmDx u b'EGFR-negattiv iddefinit bħala anqas minn 10% taċ-ċelluli tat-tumur jiehdu l-kulur). Fil-55% tal-pazjenti li fadal, bi stat mhux mgħaruf ta' espressjoni ta' EGFR, il-hazard ratio kien ta' 0.77 (95% CI 0.61-0.98).

Il-PFS medjan kien ta' 9.7 ġimghat fil-grupp ta' Tarceva (95% CI, 8.4 sa' 12.4 ġimghat) meta mqabbel ma' 8.0 ġimghat fil-grupp tal-placebo (95% CI, 7.9 sa' 8.1 ġimghat).

Ir-rata ta' rispons oġġettiv minn RECIST fil-grupp ta' Tarceva kienet ta' 8.9% (95% CI, 6.4 sa 12.0). L-ewwel 330 pazjent kienu evalwati ċentralment (rata ta' rispons 6.2%); 401 pazjent kienu evalwati minn investigatur (rata ta' rispons 11.2%).

It-tul medjan ta' rispons kienet ta' 34.3 ġimġhat, u jvarja minn 9.7 sa' 57.6+ ġimġhat. Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons komplut, rispons parzjali jew marda stabbli kien ta' 44.0% u 27.5%, rispettivament, għall-gruppi ta' Tarceva u placebo ( $p=0.004$ ).

Benefiċċju ta' sopravivenza ta' Tarceva ġie osservat ukoll f'pazjenti li ma laħqux rispons oġġettiv mit-tumur (minn RECIST). Dan kien muri minn hazard ratio għall-mewt ta' 0.82 (95% CI, 0.68 sa 0.99) fost pazjenti li kellhom bħala l-aħjar rispons marda stabbli jew marda progressiva.

Tarceva wassal għall-benefiċċji fis-sintomi billi jtawwall sinnifikament it-tul sakemm is-sogħla, qtugħ ta' nifs u uġiġh jiddeterjoraw, kontra l-placebo.

Fi studju ta' fażi III double-blind u randomised (MO22162, CURRENTS) li jqabbel żewġ dożi ta' Tarceva (300 mg kontra 150 mg) f'pazjenti li jpejpu (medja ta' 38 pakkett fis-sena) b'NSCLC avanzat lokament jew metastatiku fl-ambjent tat-tieni għażla wara falliment tal-kimoterapija, id-doża ta' 300 mg ta' Tarceva ma wriet l-ebda benefiċċju ta' PFS fuq id-doża rakkomandata (7.00 vs 6.86 ġimġhat, rispettivament).

Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu kollha konsistenti mal-punt finali primarju u ma ġiet osservata l-ebda differenza għal OS bejn pazjenti ttrattati b'erlotinib 300 mg u 150 mg kuljum (HR 1.03, CI ta' 95% 0.80 sa 1.32). Id-*data* dwar is-sigurtà kienet paragunabbli bejn id-dożi ta' 300 mg u 150 mg; madankollu, kien hemm żieda numerika fl-inċidenza ta' raxx, marda tal-interstizju tal-pulmun u dijarea, f'pazjenti li jirċievu l-oġġla doża ta' erlotinib. Abbażi tad-*data* mill-istudju CURRENTS, ma ġiet osservata l-ebda evidenza ta' xi benefiċċju ta' doża oġġla ta' erlotinib ta' 300 mg meta mqabbla mad-doża rakkomandata ta' 150 mg f'dawk li jpejpu.

Pazjenti f'dan l-istudju ma ntgħāzlux abbażi tal-istat ta' mutazzjoni ta' EGFR. Ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5, u 5.2.

#### Kanċer tal-frixa (Tarceva mogħti flimkien ma' gemcitabine fi studju PA.3)

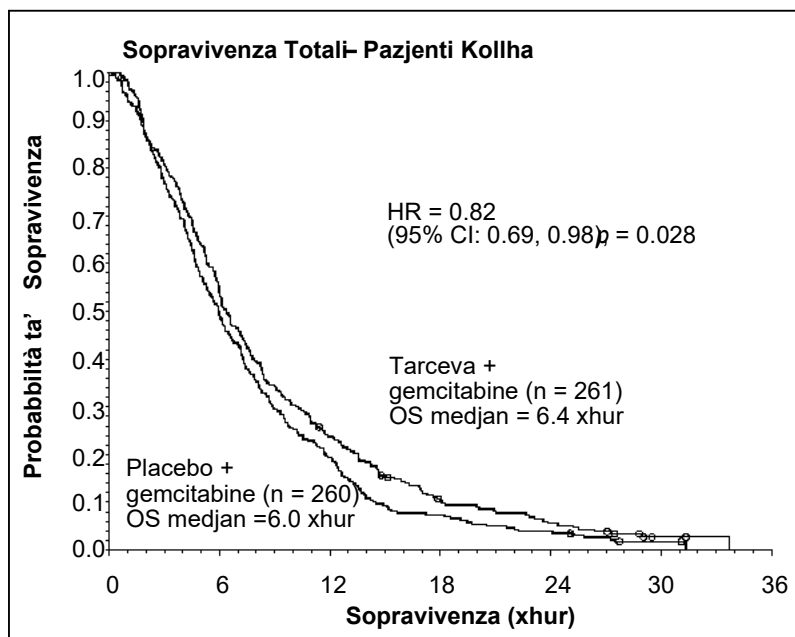
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva flimkien ma' gemcitabine bħala l-kura preferita kienu studjati fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-placebo f'pazjenti b'kanċer tal-frixa lokament avanzat, li ma jistgħax jitneħħa kirurgikament, jew li mmetastatizza. Il-pazjenti kienu magħżula bl-addoċċ biex jingħataw Tarceva jew placebo darba kuljum fuq skeda kontinwa flimkien ma' gemcitabine IV (1000 mg/m<sup>2</sup>, Ċiklu 1 - Ġranet 1, 8, 15, 22, 29, 36 u 43 ta' ċiklu ta' 8 ġimġhat; Ċiklu 2 u ċikli ta' wara - Ġranet 1, 8 u 15 ta' ċiklu ta' 4 ġimġhat [doża u skeda approvata għall-kanċer tal-frixa, ara l-SPC ta' gemcitabine]). Tarceva jew placebo kien meħud mill-ħalq darba kuljum sal-progressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma kienetx aċċettabli aktar. Il-punt finali primarju kien is-sopravivenza totali.

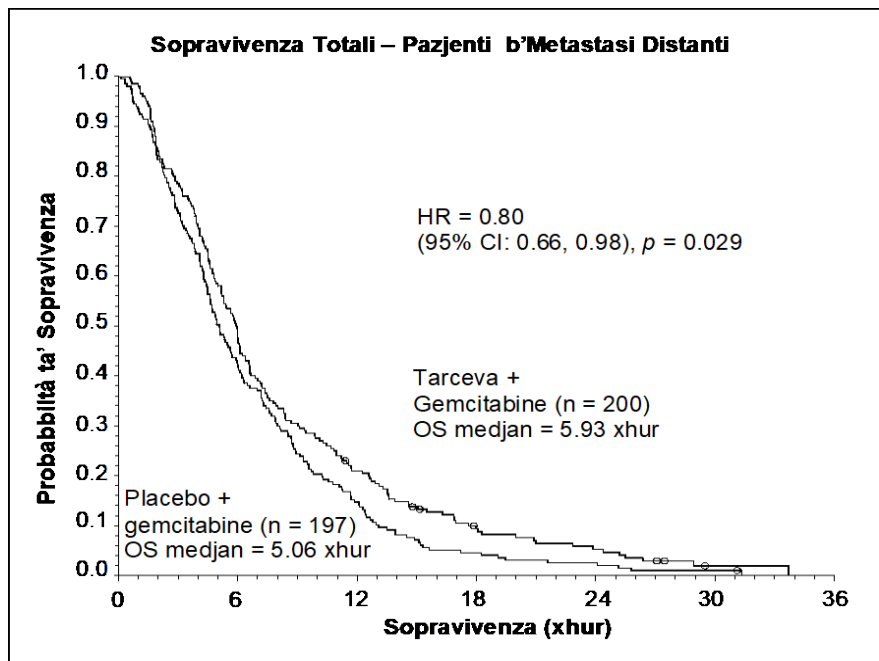
Il-linja bażi tal-karatteristiċi demografici u tal-marda tal-pazjenti kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta' kura, 100 mg ta' Tarceva flimkien ma' gemcitabine jew placebo flimkien ma' gemcitabine, għajr għal proporzjon kemmxejn akbar ta' nisa fil-grupp ta' erlotinib/gemcitabine meta mqabbel mal-grupp ta' placebo/gemcitabine:

| Linja bażi                                      | Tarceva | Placebo |
|-------------------------------------------------|---------|---------|
| Nisa                                            | 51%     | 44%     |
| Linja bażi ta' ECOG performance status (PS)= 0  | 31%     | 32%     |
| Linja bażi ta' ECOG performance status (PS) = 1 | 51%     | 51%     |
| Linja bażi ta' ECOG performance status (PS) = 2 | 17%     | 17%     |
| Marda metastatika f'linja bażi                  | 77%     | 76%     |

Is-sopravivenza kienet evalwata fil-popolazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati bbażzata fuq dejta ta' sopravivenza ta' wara l-kura. Ir-riżultati huma muriġa fit-tabella taht (riżultati għall-grupp ta' pazjenti b'kanċer metastatiku jew avanzat lokalmment huma derivati minn analiżi esploratorja ta' sottogrupp).

| Riżultat                                | Tarceva (xhur) | Plaċebo (xhur) | Δ (xhur) | CI ta' Δ   | HR   | CI ta' HR | Valur- <i>P</i> |
|-----------------------------------------|----------------|----------------|----------|------------|------|-----------|-----------------|
| Popolazzjoni Totali                     |                |                |          |            |      |           |                 |
| Sopravivenza totali medjana             | 6.4            | 6.0            | 0.41     | -0.54-1.64 | 0.82 | 0.69-0.98 | 0.028           |
| Sopravivenza totali medja               | 8.8            | 7.6            | 1.16     | -0.05-2.34 |      |           |                 |
| Popolazzjoni b'marda Metastatika        |                |                |          |            |      |           |                 |
| Sopravivenza totali medjana             | 5.9            | 5.1            | 0.87     | -0.26-1.56 | 0.80 | 0.66-0.98 | 0.029           |
| Sopravivenza totali medja               | 8.1            | 6.7            | 1.43     | 0.17-2.66  |      |           |                 |
| Popolazzjoni b'marda Avanzata Lokalment |                |                |          |            |      |           |                 |
| Sopravivenza totali medjana             | 8.5            | 8.2            | 0.36     | -2.43-2.96 | 0.93 | 0.65-1.35 | 0.713           |
| Sopravivenza totali media               | 10.7           | 10.5           | 0.19     | -2.43-2.69 |      |           |                 |





F'analizi post-hoc, pazjenti bi stat kliniku favorevoli fil-linja bażi (intensità ta' uġiġ baxxa, QoL tajjeb u PS tajjeb) jistgħu jiehdu aktar benefiċċju minn Tarceva. Il-benefiċċju huwa miksub l-aktar mill-preżenza ta' riżultat ta' intensità ta' uġiġ baxxa.

F'analizi post-hoc, pazjenti fuq Tarceva li żviluppaw raxx kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabbla ma' pazjenti li ma żviluppaw raxx (OS medjana 7.2 xhur vs 5 xhur, HR:0.61). 90% tal-pazjenti fuq Tarceva żviluppaw raxx fl-ewwel 44 ġurnata. Il-ħin medjan ta' bidu ta' raxx kien ta' għaxart ijiem.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini rrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Tarceva f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjonijiet ta' Kanċer tal-Pulmun Mhux taċ-Ċellula Żgħira u Kanċer tal-Frixa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Wara l-ġhotja mill-ħalq, erlotinib jilhaq l-ġhola livelli fil-plażma wara madwar 4 sigħat mid-dożaġġ orali. Studju f'volontiera normali u f'saħħithom ipprova estimu tal-bijodisponibilità assoluta ta' 59%. L-espożizzjoni wara doża mill-ħalq tista' tiżdied bl-ikel.

#### Distribuzzjoni

Erlotinib għandu volum medju ta' distribuzzjoni apparenti ta' 232 l u jiddistribwixxi ruħu fit-tessut tat-tumur fil-bnedmin. Fi studju ta' 4 pazjenti (3 b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira [NSCLS], u wiehed b'kanċer tal-laringi) li ngħataw doża kuljum ta' 150 mg ta' Tarceva mill-ħalq, kampjuni tat-tumur li ttiehdu minn qtugħ kirurġiku fil-Ġurnata numru 9 tal-kura wrew konċentrazzjoni fit-tumur ta' erlotinib b'medja ta' 1185 ng/g tat-tessut. Dan jikkorrispondi għall-medja totali ta' 63% (firxa 5-161%) ta' l-ġhola konċentrazzjonijiet fil-plażma osservati fi stat stabbli. Il-metaboliti attivi prinċipali kienu preżenti fit-tumur f'konċentrazzjonijiet fit-tessut b'medja ta' 160 ng/g, li tikkorrispondi għal medja totali ta' 113% (firxa 88-130%) ta' l-ġhola konċentrazzjonijiet fil-plażma osservati fi stat stabbli. Twaħħil mal-proteini fil-plażma kien ta' madwar 95%. Erlotinib jeħel ma' l-albumina tas-serum u ma' alpha-1 acid glycoprotein (AAG).

#### Bijotrasformazzjoni

Erlotinib huwa metabolizzat fil-fwied minn ċitokromi epatiċi fil-bnedmin, primarjament CYP3A4 u ftit anqas minn CYP1A2. Metaboliżmu mhux mill-fwied, minn CYP3A4 fil-musrana, CYP1A1 fil-

pulmun, u l-B1 fit-tessut tat-tumur potenzjalment jikkontribwixxu għat-tnehhija metabolika ta' erlotinib.

Hemm tliet passagġi prinċipali ta' metabolizmu identifikati: 1) O-demethylation ta' waħda mill-katini tal-ġnub jew tat-tnejn, u wara ossidazzjoni għal carboxylic acids; 2) ossidazzjoni tal-parti acetylene u wara idroliżi għal aryl carboxylic acid; u 3) hydroxylation aromatika tal-parti phenyl-acetylene. Il-metaboliti prinċipali OSI-420 u OSI-413 ta' erlotinib riżultat ta' O-demethylation ta' waħda mill-katini tal-ġnub għandhom qawwa komparabbli ma' erlotinib f'testijiet mhux kliniċi *in vitro* u mudelli tat-tumur *in vivo*. Huma preżenti fil-plażma f'livelli li huma <10% ta' erlotinib u juru farmakokinetika simili għal dik ta' erlotinib.

#### Eliminazzjoni

Erlotinib jitneħħa primarjament bhala metaboliti ġol-ħmieġ (>90%), bi tneħħija mill-kliewi tammonta għal biss kwantità żgħira (madwar 9%) tad-doża mill-halq. Anqas minn 2% tad-doża mogħtija mill-halq titneħħa bhala s-sustanza oriġinali. Analizi tal-farmakokinetika ta' popolazzjoni f'591 pazjent li ngħataw Tarceva waħdu wriet medja apparenti ta' tneħħija ta' 4.47 l/sieġha b' half-life medjana ta' 36.2 sigħat. Għalhekk, il-hin sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni ta' stat stabbli fil-plażma huwa mistenni li hu ta' madwar 7-8 tijem.

#### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma għet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinnifikanti bejn it-tneħħija apparenti stmata u l-età tal-pazjent, piż, sess u etniċità. Fatturi tal-pazjent, li jikkorrelaw mal-farmakokinetika ta' erlotinib, kienu total tal-bilirubina fis-serum, AAG u jekk il-pazjent hux qed ipejje. Żieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum tat-total tal-bilirubina u konċentrazzjonijiet ta' AAG kienu assoċjati ma' tnaqqis fit-tneħħija ta' erlotinib. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhux ċara. Izda, dawk li qed ipejpu kellhom żieda fir-rata ta' tneħħija ta' erlotinib. Dan kien ikkonfermat fi studju farmakokinetika f'soġġetti f'saħħithom li ma jpejpu u dawk li bħalissa qed ipejpu, li ngħataw doża waħda mill-halq ta' 150 mg erlotinib. Il-medja ġeometrika ta'  $C_{max}$  kienet ta' 1056 ng/mL f'dawk li ma jpejpu u 689 ng/mL f'dawk li jpejpu b' ratio medju ta' dawk li jpejpu għal dawk li ma jpejpu ta' 65.2% (95% CI: 44.3 sa' 95.9,  $p = 0.031$ ). Il-medja ġeometrika ta'  $AUC_{0-inf}$  kienet ta' 18726 ng•h/mL f'dawk li ma jpejpu u 6718 ng•h/mL f'dawk li jpejpu b' ratio medju ta' 35.9% (95% CI: 23.7 sa' 54.3,  $p < 0.0001$ ). Il-medja ġeometrika ta'  $C_{24h}$  kienet ta' 288 ng/mL f'dawk li ma jpejpu u 34.8 ng/mL f'dawk li jpejpu b' ratio medju ta' 12.1% (95% CI: 4.82 sa' 30.2,  $p = 0.0001$ ). Fi prova piviali ta' Fażi III dwar NSCLC, dawk li kienu qed ipejpu f'dak iż-żmien laħqu l-inqas konċentrazzjoni ta' erlotinib fil-plażma fi stat fiss b'valur ta' 0.65 µg/mL ( $n=16$ ) li kien madwar darbtejn inqas minn dak ta' pazjenti li qabel kienu jpejpu iżda waqfu jew pazjenti li qatt ma jpejpu (1.28 µg/mL,  $n=108$ ). Dan l-effett kien akkumpanjat minn żjieda ta' 24% fit-tneħħija apparenti ta' erlotinib mill-plażma. Fi studju ta' fażi I dwar żjieda fid-doża f'pazjenti b'NSCLC li kienu qed ipejpu f'dak iż-żmien, analizi farmakokinetika fi stat fiss indikat żjieda proporzjonali mad-doża fl-espożizzjoni għal erlotinib meta d-doża ta' Tarceva kienet miżjuda minn 150 mg għad-doża massima ttollerata ta' 300 mg. F'dan l-istudju l-inqas konċentrazzjoni fil-plażma fi stat fiss b'doża ta' 300 mg f'dawk li jpejpu kienet 1.22 µg/mL ( $n=17$ ). Ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, 4.5 u 5.1.

Ibbażat fuq ir-riżultati tal-istudji farmakokinetiċi, dawk li bħalissa qed ipejpu għandhom jingħataw parir biex jieqfu jpejpu waqt li qed jieħdu Tarceva, għax jekk ma jagħmlux hekk il-konċentrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jonqsu.

Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-preżenza ta' opioid jidher li wassal għal żieda ta' madwar 11% fl-espożizzjoni.

Sar analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni iehor li nkorpora dejta ta' erlotinib minn 204 pazjenti b'kanċer tal-frixa li rċevew erlotinib flimkien ma' gemcitabine. Dan l-analizi wera li l-kovarjanti li affettwaw it-tneħħija ta' erlotinib f'pazjenti mill-istudju tal-frixa kienu simili hafna għal dawk li ntwerew fl-analizi tal-farmakokinetika ta' qabel b'sustanza waħda. Ma ġewx identifikati effetti ta'

kovarjanti ġodda. L-ġhotja flimkien ta' gemcitabine ma kellha l-ebda effett fuq it-tnehhija ta' erlotinib mill-plażma.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji speċifiċi f'pazjenti pedjatriċi.

#### Popolazzjoni anzjana

Ma sarux studji speċifiċi f'pazjenti anzjani.

#### Indeboliment tal-fwied

Erlotinib jitneħħa primarjament mill-fwied. F'pazjenti b'tumuri solidi u b'indeboliment moderat tal-funzjoni tal-fwied (punteġġ Child-Pugh 7-9), il-medja ġeometrika tal- $AUC_{0-t}$  u  $C_{max}$  ta' erlotinib kienet 27000 ng•h/mL u 805 ng/mL, rispettivament, kif imqabbel ma' 29300 ng•h/mL u 1090 ng/mL f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied adegwata, inkluż pazjenti b'kanċer primarju tal-fwied jew b'metastasi fil-fwied. Għalkemm f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied  $C_{max}$  kienet inqas b'mod sinifikanti statistikament, din id-differenza mhux ikkunsidrata ta' rilevanza klinika. M'hemmx deġta disponibbli dwar l-influenza ta' funzjoni hażina tal-fwied severa fuq il-farmakokinetika ta' erlotinib. F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, żieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum tat-total ta' bilirubina kienet assoċjata ma' rata ta' tneħħija aktar bil-mod ta' erlotinib.

#### Indeboliment renali

Erlotinib u l-metaboliti tiegħu mhux imneħħija b'mod sinifikattiv mill-kliwi, għax anqas minn 9% ta' doża waħda titneħħa fl-awrina. F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma giet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinifikanti bejn it-tneħħija ta' erlotinib u t-tneħħija ta' kreatinina, iżda m'hemmx deġta disponibbli dwar pazjenti li għandhom tneħħija ta' kreatinina <15 ml/min.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Effetti kroniċi ta' dożaġġ, osservati ta' l-inqas fi speċi ta' annimali waħda jew fi studju, inkludew effetti fuq il-korneja (atrofija, ulċerazzjoni), ġilda (deġenerazzjoni follikulari u infjammazzjoni, ħmura u twaqqiġ tax-xahar), ovarji (atrofija), fwied (nekrozi tal-fwied), kliwi ( nekrozi papillari tal-kliwi u dilatazzjoni tat-tubi), u fil-passaġġ gastro-intestinali (l-istonku jdum aktar biex jitbattal u dijarea). Parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demmm naqsu u ċ-ċelluli bojod tad-demmm, primarjament in-newtrofili, żdiedu. Kien hemm żdiediet f'ALT, AST u bilirubina relatati mal-kura. Dawn is-sejbiet ġew osservati f'espożizzjonijiet haġna anqas minn espożizzjonijiet klinikament rilevanti.

Ibbażat fuq il-mod ta' azzjoni, erlotinib għandu l-potenzjal li jkun teratoġeniku. Deġta minn testijiet dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien u fniek b'doži li jqarrbu d-doża massima tollerata u/jew doži li huma tossiċi għall-omm, uriet tossiċità riproduttiva (tossiċità fl-embriju tal-firien, l-embriju jiġi assorbit lura u tossiċità fil-fetu fil-fniek) u tossiċità fl-iżvilupp (tnaqqis fit-tkabbir tal-ferħ u fis-sopravivenza fil-firien), iżda ma kienx teratoġeniku u ma tellifx il-fertilità. Dawn is-sejbiet ġew osservati f'espożizzjonijiet klinikament rilevanti.

Erlotinib ta' riżultat negattiv fi studji konvenzjonali ta' ġenotossiċità. Studji ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità b'erlotinib li twettqu fuq il-firien u l-ġrieden kienu negattivi sa esponimenti li jaqbzu l-esponiment terapewtiku fil-bniedem (sa darbtejn u 10 darbjet oġħla, rispettivament, ibbażat fuq  $C_{max}$  u/jew l-AUC).

Reazzjoni fototossika haġfa tal-ġilda giet osservata fil-firien wara rradjazzjoni bil-UV.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate  
Cellulose, microcrystalline (E460)  
Sodium starch glycolate Type A  
Sodium laurilsulfate  
Magnesium stearate (E470 b)

#### Rita tal-pillola

Hydroxypropyl cellulose (E463)  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Hypromellose (E464)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali 'ma jehtieg l-ebda prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji tal-PVC issigillati b'folja ta' l-aluminju li fihom 30 pillola.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

CHEPLAPHARM Registration GmbH  
Weiler Straße 5e  
79540 Lörrach  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Settembru 2005

Data tal-aħħar tiġdid: 02 ta' Lulju 2010

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U  
L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Delpharm Milano S.r.l.  
Via Carnevale 1  
20054 Segrate  
L-Italja

CHEPLAPHARM Registration GmbH  
Weiler Straße 5e  
79540 Lörrach  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jigu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD L-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2. tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **ANNESS III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita  
erlotinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg ta' erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu mill-ħalq  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

CHEPLAPHARM Registration GmbH  
Weiler Straße 5e  
79540 Lörrach  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/311/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tarceva 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|---------------------------------------|

Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita  
erlotinib

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

CHEPLAPHARM

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita  
erlotinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu mill-ħalq  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

CHEPLAPHARM Registration GmbH  
Weiler Straße 5e  
79540 Lörrach  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/311/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tarceva 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|---------------------------------------|

Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita  
erlotinib

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

CHEPLAPHARM

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**PAKKETT TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita  
erlotinib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose monohydrate. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għall-użu mill-ħalq  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

CHEPLAPHARM Registration GmbH  
Weiler Straße 5e  
79540 Lörrach  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/311/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tarceva 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI</b> |
|---------------------------------------|

Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita  
erlotinib

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

CHEPLAPHARM

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

Lot

|                  |
|------------------|
| <b>5. OHRAJN</b> |
|------------------|

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

**Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita**  
**Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita**  
**Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita**  
erlotinib

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiegħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhum Tarceva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Tarceva
3. Kif għandek tiegħu Tarceva
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tarceva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhum Tarceva u għalxiex jintuża**

Tarceva fih is-sustanza attiva erlotinib. Tarceva huwa medicina li tintuża fil-kura tal-kanċer billi tipprevjeni l-attività ta' proteina msejha riċettur tal-fattur tal-iżvilupp epidermali (EGFR). Din il-proteina hija magħrufa li hi nvoluta fl-iżvilupp u tixrid taċ-ċelluli tal-kanċer.

Tarceva huwa indikat għall-adulti. Din il-medicina tista' tiġi preskritta lilek jekk għandek kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira fi stat avanzat. Tista' tiġi preskritta bħala terapija inizjali jew bħala terapija jekk il-marda tiegħek tibqa' fil-biċċa l-kbira mhux mibdula wara kimoterapija tal-bidu, sakemm iċ-ċelluli tal-kanċer tiegħek għandhom mutazzjonijiet speċifiċi ta' EGFR. Tista' tiġi preskritta wkoll jekk kimoterapija mogħtija qabel ma kienetx ta' għajna biex twaqqaf il-marda tiegħek.

Din il-medicina tista' wkoll tiġi preskritta lilek flimkien ma' kura oħra msejha gemcitabine jekk għandek kanċer tal-frixa fi stat metastatiku.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Tarceva**

#### **Tihux Tarceva**

- jekk inti allergiku għal erlotinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet:**

- jekk qed tiegħu medicini oħra li jistgħu jżidu jew inaqqsu l-ammont ta' erlotinib fid-demem tiegħek jew jinfluwenzaw l-effett tiegħu (per eżempju kura kontra l-fungu bħal ketoconazole, inibituri ta' protease, erythromycin, clarithromycin, phenytoin, carbamazepine, barbiturates, rifampicin, ciprofloxacin, omeprazole, ranitidine, St. John's Wort jew inibituri ta' proteasome), kellem lit-tabib tiegħek. F'xi każijiet dawn il-medicini jistgħu jnaqqsu l-effikaċċja jew iżidu l-effetti sekondarji ta' Tarceva u t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġustalek il-kura. It-tabib tiegħek għandu mnejn jevita milli jikkurak b'dawn il-medicini sakemm qed tiegħu Tarceva.

- jekk qed tiehu sustanzi kontra t-tagħqid tad-demm (medicina li tghin tipprevjeni trombozi jew tagħqid tad-demm eż. warfarin), Tarceva jista' jżid it-tendenza ta' fsada. Kellem lit-tabib tiegħek, se jkollu bżonn jissorveljak regolarment permezz ta' xi testijiet tad-demm.
- jekk qed tiehu statins (medicini biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm tiegħek), Tarceva jista' jżid ir-riskju ta' problemi fil-muskoli relatati ma' statins, li f'okkażjonijiet rari jistghu jwasslu għall-ħsara serja fil-muskoli (rabdomijolisi) li twassal għall-ħsara fil-kliwi, kellem lit-tabib tiegħek.
- jekk tuża lentijiet tal-kuntatt u/jew għandek passat mediku ta' problemi f'għajnejk bħal għajnejn xotti ħafna, infjammazzjoni tal-parti ta' quddiem tal-għajn (kornea) jew ulċeri li jinvolvu l-parti ta' quddiem tal-għajn, għid lit-tabib tiegħek.

Ara wkoll taht “Medicini oħra u Tarceva”.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek:

- jekk għandek diffikultà f'daqqa biex tiehu n-nifs assoċjata ma' sogħla jew deni, għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkurak b'medicini oħra u jinterrompi l-kura tiegħek b'Tarceva;
- jekk għandek dijarea, għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkurak b'medicini kontra d-dijarea (per eżempju loperamide);
- minnufih, jekk għandek dijarea severa jew persistenti, dardir, nuqqas ta' aptit, jew qed tirremetti, għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jinterrompi l-kura tiegħek b'Tarceva u jista' jkollu bżonn jikkurak l-isptar;
- jekk xi darba kellek problemi bil-fwied tiegħek. Tarceva jista' jikkawża problemi serji fil-fwied u xi każijiet kienu fatali. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demm waqt li tkun qed tiehu din il-medicina biex jimmonitorja jekk il-fwied tiegħek huwiex jaħdem kif suppost;
- jekk għandek uġiġħ sever fl-addome, nfafet jew tqaxxir sever tal-ġilda. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iwaqqaf il-kura tiegħek temporanjament jew għal kollox;
- jekk tiżviluppa ħmura u uġiġħ akuti jew li qed jaggravaw fl-għajnejn, żjieda fid-dmugħ, vista mċajpra u/jew sensitività għad-dawl, jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-infermiera tiegħek minnufih għax għandu mnejn ikollok bżonn kura urġenti (ara Effetti Sekondarji Possibbli taht).
- jekk qed tiehu wkoll statin u jkollok esperjenza ta' uġiġħ, tenerezza, dgħjufija jew bugħawwieġ mingħajr spjegazzjoni fil-muskoli. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iwaqqaf il-kura tiegħek temporanjament jew għal kollox.

Ara wkoll sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”.

#### Mard tal-fwied jew tal-kliwi

Mhux magħruf jekk Tarceva ikollux effetti differenti jekk il-fwied jew il-kliwi tiegħek mhux qed jaħdmu normali. Il-kura b'din il-medicina mhux irrakkomandata jekk għandek mard sever tal-fwied jew mard sever tal-kliwi.

#### Disturb fil-glukuronidazzjoni bħas-sindrome ta' Gilbert

It-tabib tiegħek għandu jikkurak b'kawtela jekk għandek disturb fil-glukuronidazzjoni bħas-sindrome ta' Gilbert.

#### Tipjip

Inti avżat biex tieqaf tpejjep jekk qed tiġi kkurat b'Tarceva għax it-tipjip jista' jnaqqas l-ammont tal-medicina tiegħek fid-demm.

#### Tfal u adoloxxenti

Ma sarux studji dwar Tarceva f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena. Il-kura b'din il-medicina mhux irrakkomandata għat-tfal u l-adoloxxenti.

#### **Medicini oħra u Tarceva**

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

### **Tarceva ma' ikel u xorb**

Tiehu Tarceva mal-ikel. Ara wkoll sezzjoni 3 'Kif għandek tiehu Tarceva'

### **Tqala u treddigh**

Evita li tinqabad tqila waqt li qed tiġi kkurata b'Tarceva. Jekk tista' tinqabad tqila uża kontraċezzjoni adegwata waqt il-kura, u għal tal-anqas ġimagħtejn wara li tiehu l-aħħar pillola.

Jekk tinqabad tqila waqt li qed tiġi kkurata b'Tarceva, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Dan jiddeċiedi jekk il-kura għandiex titkompla.

Treddax jekk qed tiġi kkurata b'Tarceva, u għal tal-anqas ġimagħtejn wara li tiehu l-aħħar pillola.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ma sarux studji b'Tarceva dwar l-effetti possibbli fuq l-abilità li ssuq jew thaddem magni, iżda mhux probabbli li l-kura tiegħek taffettwa din l-abilità.

### **Tarceva fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (anqas minn 23 mg) f'kull pillola, jiġifieri Tarceva huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **Tarceva fih zokkor li jissejjah lactose monohydrate.**

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Tarceva.

## **3. Kif għandek tiehu Tarceva**

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Il-pillola għandha tittiehed tal-anqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel.

Id-doża tas-soltu hija ta' pillola waħda Tarceva 150 mg kuljum jekk għandek kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira

Id-doża tas-soltu hija ta' pillola waħda Tarceva 100 mg kuljum jekk għandek kanċer metastatiku tal-frixa. Tarceva jingħata flimkien ma' kura b'gemcitabine.

It-tabib tiegħek jista' jaġġustalek id-doża tiegħek bi kwantitajiet ta' 50 mg kull darba. Għal korsijiet ta' doži differenti Tarceva huwa disponibbli f'qawwiet ta' 25 mg, 100 mg jew 150 mg.

### **Jekk tiehu Tarceva aktar milli suppost**

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih.

Għandu mnejn ikollok zieda tal-effetti sekondarji u t-tabib tiegħek għandu mnejn jinterrompi l-kura tiegħek.

### **Jekk tinsa tiehu Tarceva**

Jekk tinsa doża waħda jew aktar ta' Tarceva, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek malajr kemm jista' jkun.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

### **Jekk tieqaf tiehu Tarceva**

Huwa importanti li tibqa tiehu Tarceva kuljum, sakemm kitiblek li tiehdu t-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk issofri minn xi wiehed mill-effetti sekondarji elenkati isfel. F'xi każijiet it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn inaqqas id-doża tiegħek ta' Tarceva jew iwaqqaf il-kura:

- Dijarea u rimettar (komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10). Dijarea persistenti u severa tista' twassal għal potassju baxx fid-demm u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi tiegħek, speċjalment jekk tirċievi kura b'kimoterapiji oħra fl-istess waqt. Jekk ikollok dijarea aktar severa jew persistenti **ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih** għax it-tabib għandu mnejn ikollu bżonn jikkurak l-isptar.
- Irritazzjoni fl-għajnejn ikkawżata minn keratokonguntivite (komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10), konguntivite u keratite (komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10).
- Forma ta' irritazzjoni tal-pulmun imsejha marda tal-interstizju tal-pulmun (mhux komuni f'pazjenti Ewropej; komuni f'pazjenti Ġappunizi: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100 fl-Ewropa u sa persuna waħda minn kull 10 fil-Ġappun). Din il-marda tista' tkun marbuta wkoll mal-progressjoni naturali tal-kundizzjoni medika tiegħek u f'xi każijiet jista' jkollha riżultat fatali. Jekk tiżviluppa sintomi bħal diffikultà f'daqqa biex tieħu n-nifs assoċjati ma' sogħla jew deni ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih għax għandu mnejn tkun qed tbat minn din il-marda. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura tiegħek b'Tarceva għal kollox.
- Kienu osservati perforazzjonijiet gastro-intestinali (mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh sever fl-addome. Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew marda divertikulari fil-passat, għax dan jista' jżid dan ir-riskju.
- F'każijiet rari kienet osservata infjammazzjoni tal-fwied (epatite) (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000). Is-sintomi jistgħu jinkludu sensazzjoni ġenerali li tħossok ma tiflahx, flimkien ma' jew mingħajr il-possibbiltà ta' suffeġra (sfurija tal-ġilda u l-għajnejn), awrina skura, dardir, rimettar u wġiġh fl-addome. F'każijiet rari kienet osservata insuffiċjenza tal-fwied. Din potenzjalment tista' tkun fatali. Jekk it-testijiet tad-demm tiegħek jindikaw bidliet severi fil-funzjoni tal-fwied tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iwaqqaf il-kura tiegħek.

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Raxx li jista' jseħh jew jaggrava f'postijiet esposti għax-xemx. Jekk tkun espost għax-xemx, huma rrakkomandati hwejjeġ protettivi, u/jew l-użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx (eż. li jkun fiha l-minerali)
- Infezzjoni
- Telf t'aptit, tnaqqis fil-piż
- Depressjoni
- Uġiġh ta' ras, sensazzjoni mibdula fil-ġilda jew tneħħim fl-estrematajiet
- Diffikultà biex tieħu nifs, sogħla
- Tqalligh
- Irritazzjoni fil-ħalq
- Uġiġh fl-istonku, indigestjoni u ġass
- Testijiet tad-demm tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- Ħakk

- Gheja, deni u tertir

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Ġilda xotta
- Telf ta' xagħar
- Fsada mill-immieher
- Fsada mill-istonku jew imsaren
- Reazzjonijiet infjammatorji madwar id-dwiefer tal-idejn
- Infezzjoni tal-follikuli tax-xagħar
- Akne
- Ġilda maqsuma (xquq fil-ġilda)
- Funzjoni tal-kliewi mnaqqsa (meta jinghata barra mill-indikazzjonijiet approvati flimkien ma' kimoterapija)

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite)
- Ammont żejjed ta' proteina fl-awrina
- Bidliet fix-xagħar tal-ghajnejn
- Xagħar żejjed fil-ġisem u fil-wieċ b'disinn ta' distribuzzjoni maskili
- Pigmentazzjoni żejda tal-ġilda
- Bidliet fix-xagħar tal-ħuġbejn
- Dwiefer fragili u laxki

**Effetti sekondarji rari** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Pali tal-idejn jew qiegħ tas-saqajn ħomor jew juġgħu (Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari)

**Effetti sekondarji rari ħafna** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000):

- Każijiet ta' perforazzjoni jew ulċerazzjoni tal-korneja
- Infafet jew tqaxxir sever tal-ġilda (jissuggerixxu s-sindrome Stevens-Johnson)
- Infjammazzjoni tal-parti kkulurita tal-ghajn

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Tarceva**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kaxxa wara EXP. Id-Data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Tarceva:

- **Is-sustanza attiva** ta' Tarceva hija erlotinib. Kull pillola miksija b'rita fiha 25 mg, 100 mg jew 150 mg ta' erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride), skont il-qawwa.
- **Is-sustanzi l-oħra** huma:  
Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, sodium starch glycolate type A, sodium laurilsulfate, magnesium stearate (ara wkoll sezzjoni 2 għal lactose monohydrate u sodium).  
Kisja tal-pillola: hypromellose, hydroxypropyl cellulose, titanium dioxide, macrogol.

### Kif jidher Tarceva u l-kontenut tal-pakkett:

Tarceva 25 mg huwa pprovdut bħala pillola miksija b'rita, tonda, ta' kulur abjad għal safrani b'T 25' minquxa fuq naħa waħda u huwa disponibbli f'pakketti ta' 30 pillola.

Tarceva 100 mg huwa pprovdut bħala pillola miksija b'rita, tonda, ta' kulur abjad għal safrani b'T 100' minquxa fuq naħa waħda u huwa disponibbli f'pakketti ta' 30 pillola.

Tarceva 150 mg huwa pprovdut bħala pillola miksija b'rita, tonda, ta' kulur abjad għal safrani b'T 150' minquxa fuq naħa waħda u huwa disponibbli f'pakketti ta' 30 pillola.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

CHEPLAPHARM Registration GmbH  
Weiler Straße 5e  
79540 Lörrach  
Il-Ġermanja

### Manifattur

Delpharm Milano S.r.l.  
Via Carnevale 1  
20054 Segrate  
L-Italja

CHEPLAPHARM Registration GmbH  
Weiler Straße 5e  
79540 Lörrach  
Il-Ġermanja

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.