

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tyverb 250 mg pilloli miksijin b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola miksija b'rita fiha lapatinib ditosylate monohydrate, ekwivalenti għal 250 mg lapatinib.

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli ovali, konvessi fuq iż-żewġ naħat, sofor miksijin b'rita, b' "GS XJG" imħaffra fuq naħa waħda.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Tyverb huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider, li t-tumuri tagħhom jesprimu HER2 (ErbB2) żejjed;

- flimkien ma capecitabine għall-pazjenti b'kanċer avanzat tas-sider jew marda metastatika bi progressjoni wara li tkun diġà inġhatat terapija, li kienet tinkludi anthracyclines u taxanes u terapija bi trastuzumab fi sfond ta' metastasi (ara sezzjoni 5.1).
- flimkien ma' trastuzumab għal pazjenti b'marda metastatika negattiva għar-riċetturi tal-ormoni li tkun avanzat wara terapija/i preċedenti bi trastuzumab flimkien ma' kimoterapija (ara Sezzjoni 5.1).
- flimkien ma' inibitur ta' aromatase għal nisa wara l-menopawsa b'marda metastatika pożittiva għar-riċettur ta' l-ormon, li bħalissa mhux maħsuba għall-kimoterapija. Il-pazjenti fl-istudju ta' reġistrazzjoni ma kienux ikkurati minn qabel b'trastuzumab jew b'inibitur ta' aromatase (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effikaċja ta' din il-kombinazzjoni relatata ma trastuzumab flimkien ma' inibitur ta' aromatase f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

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

Kura b'Tyverb għandha tinbeda biss minn tabib b'esperjenda fl-għoti ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Tumuri li jesprimu HER2 (ErbB2) żejjed huma definiti b'IHC3+, jew IHC2+ b'amplifikazzjoni tal-gene jew b'amplifikazzjoni tal-gene biss. L-istat ta' HER2 għandu jigi determinat bl-użu ta' metodi preċiżi u validati.

## Požoloġija

### Požoloġija tat-taħlita Tyverb / capecitabine

Id-doża rakkommandata ta' Tyverb hija 1250 mg (jiġifieri ħames pilloli) darba kuljum kontinwament.

Id-doża rakkommandata ta' capecitabine hija 2000 mg/m<sup>2</sup>/kuljum li tittieħed f'2 doži imbegħdin 12 il-sieġha minn xulxin fil-ġranet 1-14 f'ciklu ta' 21 ġurnata (ara sezzjoni 5.1). Capecitabine għandu jittieħed ma' l-ikel jew fi żmien 30 minuta wara l-ikel. Jekk jogħġbok irreferi għat-tagħrif sħiħ dwar il-preskrizzjoni ta' capecitabine.

### Požoloġija tat-taħlita Tyverb / trastuzumab

Id-doża rakkommandata ta' Tyverb hija 1000 mg (jiġifieri erba' pilloli) darba kuljum kontinwament.

Id-doża rakkommandata ta' trastuzumab hija 4 mg/kg mogħtija bħala doża tal-bidu (loading dose) fil-vini segwita minn 2 mg/kg fil-vini kull ġimgha (ara sezzjoni 5.1). Jekk jogħġbok irreferi għat-tagħrif sħiħ dwar il-preskrizzjoni ta' trastuzumab.

### Požoloġija tat-taħlita Tyverb / inibitur ta' aromatase

Id-doża irrakkommandata ta' Tyverb hija 1500 mg (i.e. sitt pilloli) darba kuljum kontinwament.

Jekk jogħġbok irreferi għat-tagħrif sħiħ dwar il-preskrizzjoni ta' l-inibitur ta' aromatase mogħti fl-istess waqt għad-dettalji dwar id-dożaġġ.

### Posponimeni tad-doża u tnaqqis fid-doża

#### *Avvenimenti fil-qalb*

Tyverb m'għandux jibqa' jingħata lill-pazjenti b'sintomi assoċjati ma' tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikulu tan-naħa tax-xellug (LVEF) li huma Kriteriji ta' Terminoloġija Komuni għal Reazzjonijiet Avversi ta' l-Istitut Nazżjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE) ta' grad 3 jew akbar jew jekk l-LVEF tagħhom jonqos aktar mill-limitu l-aktar baxx tan-normal ta' l-istitutazzjoni (ara sezzjoni 4.4). Tyverb jista' jerga' jinbeda b'doża imnaqqsa (750 mg/ġurnata meta jingħata ma' trastuzumab, 1000 mg/ġurnata meta mogħti ma' capecitabine jew 1250 mg/kuljum meta mogħti ma' inibitur ta' aromatase) wara minimu ta' ġimghatejn u jekk l-LVEF jirkupra għan-normal u l-pazjent ma' jkollux sintomi.

#### *Marda tal-interstizju tal-pulmun / pulmonite*

Tyverb m'għandux jibqa' jingħata lill-pazjenti li jesperjenzaw sintomi pulmonarji li huma ta' NCI CTCAE grad 3 jew aktar (ara sezzjoni 4.4).

#### *Dijarea*

Id-dożaġġ ta' Tyverb għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'dijarea li hija ta' NCI CTCAE grad 3 jew grad 1 jew 2 b'karatteristiċi li jikkumplikaw (brim addominali moderat sa sever, dardir jew rimettar aktar minn jew ugwali għal NCI CTCAE grad 2, tnaqqis fl-istat ta' eżekuzzjoni, deni, sepsi, newtopenija, demm frisk fl-ippurgar jew deidratazzjoni) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Tyverb jista' jerga' jinbeda mill-ġdid b'doża aktar baxxa (imnaqqsa minn 1000 mg/kuljum għal 750 mg/kuljum, minn 1250 mg/kuljum għal 1000 mg/kuljum jew minn 1500 mg/kuljum għal 1250 mg/kuljum) meta d-dijarea titjieb għal grad 1 jew anqas. Id-dożaġġ ta' Tyverb għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti b'dijarea li hija ta' NCI CTCAE grad 4.

### *Tossicitajiet oħra*

Sospensjoni jew interruzzjoni tad-dożaġġ b'Tyverb għandu jiġi kkunsidrat meta pazjent jiżviluppa tossiċità aktar minn jew ekwivalenti għal grad 2 skont l-NCI CTCAE. Id-dożaġġ jista' jerga' jinbada meta t-tossiċità titjeb għal grad 1 jew inqas, b'1000 mg/gurnata meta jingħata ma' trastuzumab, 1250 mg/gurnata meta mogħti ma' capecitabine jew b'1500 mg/gurnata meta mogħti ma' inibitur ta' aromatase. Jekk it-tossiċità terġa' titfaċċa, Tyverb imbagħad għandu jinbada b'doża aktar baxxa (750 mg/gurnata meta jingħata ma' trastuzumab, 1000 mg/gurnata meta mogħti ma' capecitabine jew 1250 mg/gurnata meta mogħti ma' inibitur ta' aromatase).

### *Indeboliment renali*

M'hemm bżonn l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat. Attenzjoni hija rrikmandata f'pazjenti b'indeboliment renali serju minhabba li m'hemmx esperjenza ta' Tyverb f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment epatiku*

Tyverb għandu jitwaqqaf jekk il-bidla fil-funzjoni tal-fwied hija severa u l-pazjenti m'għandhomx jingħataw il-kura darb'oħra (ara sezzjoni 4.4).

L-amminsitrazzjoni ta' Tyverb lill-pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa serju fil-bidu tal-kura għandha ssir b'attenzjoni minhabba zieda fl-esponiment għall-prodott mediċinali. Id-dejta disponibbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija nsuffiċjenti biex tipprovi rakkommandazzjoni għal aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2).

### Anzjani

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' Tyverb / capecitabine u Tyverb / trastuzumab f'pazjenti li għandhom  $\geq 65$  sena.

Fl-istudju kliniku ta' fażi III ta' Tyverb flimkien ma' letrozole, tan-numru totali ta' pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider pożittivi għar-riċettur ta' l-ormon (Popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata N = 642), 44 % kellhom  $\geq 65$  sena. Ma kienet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja u fis-sigurtà tat-taħlita ta' Tyverb u letrozole bejn dawn il-pazjenti u pazjenti b'età < 65 sena.

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Tyverb fi tfal b'età inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Tyverb huwa għal użu orali.

Id-doża ta' kuljum ta' Tyverb m'għandhiex tinqasam. Tyverb għandu jittiehed mill-inqas siegħa qabel jew mill-inqas siegħa wara l-ikel. Biex tiġi mnaqqsa il-varjabilità fil-pazjent individwali, l-għoti ta' Tyverb għandu jiġi standardizzat skont it-teħid tal-ikel, per eżempju dejjem għandu jittiehed siegħa qabel l-ikel (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2 għal tagħrif dwar l-assorbiment).

Doži li ma jittiehdwx m'għandhomx jiġu sostitwiti u d-dożaġġ għandu jitkompla bid-doża skedata ta' kuljum li jkun imiss (ara sezzjoni 4.9).

It-tagħrif shiħ dwar il-preskrizzjoni tal-prodott mediċinali li qed jingħata fl-istess waqt għandu jiġi kkonsultat għal dettalji rilevanti tal-pożoloġija tiegħu inkluż kwalunkwe tnaqqis fid-doża, kontra-indikazzjonijiet u tagħrif dwar is-sigurtà.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dejta wriet li Tyverb flimkien ma' kimoterapija huwa anqas effettiv minn trastuzumab meta kkombinat ma' kimoterapija.

#### Tossiċità tal-qalb

Lapatinib ġie assoċjat ma' rapporti ta' tnaqqis f'LVEF (ara sezzjoni 4.8). Lapatinib ma kienx evalwat f'pazjenti b'insuffiċjenza sintomatika tal-qalb. Għandu jkun hemm attenzjoni jekk Tyverb ikun se jiġi amministrat lill-pazjenti b'kundizzjonijiet li jistgħu jgħarrqu l-funzjoni tal-ventrikulu tan-naħa tax-xellug (inkluż għoti flimkien ma' prodotti meidċinali b'potenzjal ta' kardjotossiċità). Għandu jsir evalwazzjoni tal-funzjoni tal-qalb, inkluż determinazzjoni ta' LVEF għall-pazjenti kollha qabel ma' tinbeda l-kura b'Tyverb biex ikun żgurat li l-pazjent għandu linja bażi ta' LVEF li qegħda fil-limiti tan-normal ta' l-istituzzjoni. L-LVEF għandu jkomi jiġi evalwat waqt il-kura b'Tyverb biex ikun żgurat li l-LVEF ma jonqosx għal-livell mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4.2). F'xi każijiet, it-tnaqqis ta' LVEF jista' jkun sever u jwassal għall-insuffiċjenza tal-qalb. Kienu rrapportati każijiet fatali, madankollu l-kawża ta' l-imwiet mhux ċerta. Fi studji mifruxa mal-programm ta' żvilupp kliniku ta' lapatinib, avvenimenti tal-qalb inkluż tnaqqis fl-LVEF kienu rrapportati f'madwar 1 % tal-pazjenti. Tnaqqis sintomatiku fl-LVEF kien osservat f'bejn wieħed u ieħor 0.3 % tal-pazjenti li rċevew lapatinib. Madankollu, meta lapatinib ingħata flimkien ma' trastuzumab f'sitwazzjoni metastatika, l-inċidenza ta' avvenimenti tal-qalb inkluż tnaqqis fl-LVEF kienet oghla (7 %) meta mqabbla mal-grupp b'lapatinib waħdu (2 %) fil-prova piviali. L-avvenimenti tal-qalb osservati f'dan l-istudju kienu komparabbli fin-natura u fis-severità ma' dawk osservati qabel b'lapatinib.

Fi studju *crossover*, dedikat, ikkontrollat bi placebo f'individwi b'tumori solidi avanzati ntweriet zieda dipendenti mill-konċentrazzjoni fl-intervall QTc.

Għandha tittiehed kawtela jekk Tyverb jingħata lill-pazjenti b'kundizzjonijiet li jistgħu jwasslu għal titwil ta' QTc (inklużi ipokalimja, ipomagnesimja, u sindrome kongenitali ta' QT twil), l-għoti flimkien ta' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw titwil ta' QT, jew kundizzjonijiet li jżidu l-espożizzjoni ta' lapatinib, fosthom l-għoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4. Ipokalimja jew ipomagnesimja għandhom jiġu kkoreġuti qabel il-kura. Elettrokardjogrammi bil-QT imkejjejjel għandhom jitwettqu qabel u bejn ġimgħa u ġimagħtejn wara t-tnedija tat-terapija b'Tyverb. Meta muri klinikament, eż. wara t-tnedija ta' trattament konkomitanti li jista' jaffettwa l-QT jew li jista' jinteragixxi ma' lapatinib, wieħed għandu jqis l-ECG imkejjejjel.

#### Marda tal-interstizju tal-pulmun u pulmonite

Lapatinib ġie assoċjat ma' rapporti ta' tossiċità pulmonari inkluż mard ta' l-interstizju tal-pulmun u pulmonite (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu osservati l-ħin kollu għal sintomi ta' tossiċità pulmonari (qtuġh ta' nifs, sogħla, deni) u l-kura għandha titwaqqaf f'pazjenti li jkollhom sintomi li huma ta' NCI CTCAE grad 3 jew aktar. Tossiċità pulmonari tista' tkun severa u twassal għall-insuffiċjenza respiratorja. Kienu rrapportati każijiet fatali, madankollu l-kawża ta' l-imwiet mhux ċerta.

## Tossicità tal-fwied

Kien hemm tossicità tal-fwied bl-użu ta' Tyverb u f'każi rari tista' tkun fatali. It-tossicità tal-fwied tista' ssehh minn jiem sa diversi xhur wara t-tnedija tal-kura. Fil-bidu tal-kura, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar il-potenzjal ta' tossicità tal-fwied. Għandu jkun osservat il-funzjoni tal-fwied (transaminases, bilirubin u alkaline phosphatase) qabel tibda' l-kura u kull xahar wara, jew kif indikat klinikament. Għandu jitwaqqaf id-dożagġ b'Tyverb jekk ikun hemm xi bdil sever fil-funzjoni tal-fwied u l-pazjenti m'għandhomx jerġgħu jingħataw il-kura. Il-pazjenti li jgħorru l-alleles DQA1\*02:01 u DRB1\*07:01 ta' HLA għandhom riskju akbar ta' tossicità tal-fwied marbuta ma' Tyverb. Fi studju kliniku każwali kbir, ta' monoterapija b'Tyverb (n = 1,194), il-frekwenza kumulattiva ta' ħsara qawwija fil-fwied (ALT > 5 darbiet l-ogħla limitu tan-normal, NCI CTCAE grad 3) wara l-ewwel sena ta' kura kienet ta' 2.8 % globalment. Il-frekwenza kumulattiva f'dawk li jgħorru l-alleles DQA1\*02:01 u DRB1\*07:01 kienet ta' 10.3 % u f'dawk li ma jgħorrox l-alleles kienet ta' 0.5 %. Il-garr tal-alleles HLA ta' riskju huwa komuni (15 sa 25 %) fil-popolazzjonijiet Kawkasiċi, Asjatiċi, Afrikani u *Hispanic* iżda anqas komuni (1 %) fil-popolazzjoni Ġappuniża.

Hija meħtieġa attenzjoni jekk Tyverb jiġi preskritt lill-pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew serju u lill-pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

## Dijarea

Dijarea, inkluż dijarea serja kienet irrappurtata f'kura b'Tyverb (ara sezzjoni 4.8). Dijarea tista' tkun b'potenzjal ta' periklu għall-ħajja jekk tkun akkumpanjata minn deidratazzjoni, insuffiċjenza tal-kliwi, newtopenija u/jew żbilanċ fl-elettroliti u kienu rrapportati każijiet fatali. Dijarea ġeneralment issehh kmieni waqt kura b'Tyverb, bi kważi nofs il-pazjenti b'dijarea ikollhom esperjenza tagħha fi żmien 6 ijiem. Din normalment idum 4-5 ijiem. Dijarea kkawżata minn Tyverb normalment hija ta' grad baxx, b'dijarea severa ta' NCI CTCAE grad 3 u 4 issehh f' < 10 % u < 1 % tal-pazjenti, rispettivament. Fil-bidu tat-terapija għandhom jiġu determinati l-frekwenza tal-ippurgar tal-pazjenti u kwalunkwe sintomu ieħor (eż. deni, brim, dardir, rimettar, sturdament u għatx), sabiex ikunu jistgħu jiġu identifikati bidliet waqt il-kura, kif ukoll biex tgħin jiġu identifikati pazjenti f'riskju akbar ta' dijarea. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrapportaw kull bidla fil-frekwenza tal-ippurgar immedjatament. F'każijiet potenzjalment severi ta' dijarea l-kejl tal-għadd tan-newtrofili u tat-temperatura tal-ġisem għandhom jiġu kkunsidrati. Immaniġġar proattiv tad-dijarea bi prodotti mediċinali kontra d-dijarea huwa importanti. Każi serji ta' dijarea jista' jkollhom bżonn amministrazzjoni ta' fluwidi u elettroliti orali jew ġol-vini, l-użu ta' antibijotiċi bħal fluoroquinolones (speċjalment jekk id-dijarea tkun persistenti għal aktar minn 24 siegħa, ikun hemm id-deni, jew newtopenija ta' grad 3 jew 4) u interruzzjoni jew sospensjoni ta' terapija b'Tyverb (ara sezzjoni 4.2 – posponiment tad-doża jew tnaqqis fid-doża – dijarea).

## Reazzjonijiet serji fil-ġilda

Reazzjonijiet serji tal-ġilda ġew rapportati b'Tyverb. Jekk eritema multiforme jew reazzjonijiet li jkunu theddida għall-ħajja bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson, jew nekrolizi epidermali tossika (eż raxx progressiv tal-ġilda spiss bl-inafet jew leżjonijiet tal-mukuż) ikunu suspettati, waqqaf it-trattament b'Tyverb.

## Kura konkomitanti b'inibituri jew indutturi ta' CYP3A4

Kura konkomitanti b'indutturi ta' CYP3A4 għandha tiġi evitata minħabba riskju ta' tnaqqis fl-esponiment għal lapatinib (ara sezzjoni 4.5).

Kura konkomitanti b'impedituri qawwija ta' CYP3A4 għandha tiġi evitata minħabba riskju ta' zieda fl-esponiment għal lapatinib (ara sezzjoni 4.5).

Meraq tal-grejpfrut għandu jiġi evitat waqt kura b'Tyverb (ara sezzjoni 4.5).

L-amministrazzjoni ta' Tyverb flimkien ma' prodotti mediċinali li jingħataw mill-ħalq, li għandhom indiċi terapewtiċi doġoq u li huma sustrati ta' CYP3A4 u/jew CYP2C8 għandhom jiġu evitati (ara sezzjoni 4.5).

Kura konkomitanti b'sustanzi li jżidu l-pH ta' l-istonku għandhom jiġu evitati minħabba li s-solubilità u l-assorbiment ta' lapatinib jistgħu jonqsu (ara sezzjoni 4.5).

#### Tyverb fih sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

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

#### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq lapatinib

Lapatinib huwa l-biċċa l-kbira mmetabolizzata permezz ta' CYP3A (ara sezzjoni 5.2).

F'voluntiera b'saħħithom li kienu qed jirċievu ketoconazole, impeditur qawwi ta' CYP3A4, f'doża ta' 200 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem, esponiment sistemiku għal lapatinib (100 mg kuljum) żdied bejn wieħed u ieħor għal 3.6 darbiet, u l-*half-life* żdiedet għal 1.7 drabi. L-amministrazzjoni ta' Tyverb flimkien ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4 (e.ż. ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone) għandha tiġi evitata. L-amministrazzjoni ta' Tyverb flimkien ma' impedituri moderati ta' CYP3A4 għandha ssir b'attenzjoni u għandu jkun hemm monitoraġġ b'attenzjoni għal reazzjonijiet kliniċi avversi.

F'voluntiera b'saħħithom li kienu qed jirċievu carbamazepine, induttur ta' CYP3A4, f'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum għal 3 ijiem u 200 mg darbtejn kuljum għal 17-il ġurnata, esponiment sistemiku għal lapatinib naqas bejn wieħed u ieħor 72 %. L-amministrazzjoni ta' Tyverb flimkien ma' induttori magħrufa ta' CYP3A4 (e.ż. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin or Hypericum perforatum [St John's Wort]) għandha tiġi evitata.

Lapatinib huwa sustrat għal proteini ta' trasport Pgp u BCRP. Impedituri (ketoconazole, itraconazole, quinidine, verapamil, cyclosporine, u erythromycin) u induttori (rifampicin u St John's Wort) ta' dawn il-proteini jistgħu jibdlu l-esponiment u/jew id-distribuzzjoni ta' lapatinib (ara sezzjoni 5.2).

Is-solubilità ta' lapatinib hija dipendenti mill-pH. Kura konkomitanti b'sustanzi li jżidu l-pH ta' l-istonku għandhom jiġu evitati minħabba li s-solubilità u l-assorbiment ta' lapatinib jista' jonqos. Kura minn qabel b'inibitur tal-pompa tal-proton (esomeprazole) naqqset l-esponiment għal lapatinib b'medja ta' 27 % (firxa: 6 % sa 49 %). Dan l-effett jonqos maż-żieda fl-età minn madwar 40 għal 60 sena.

#### Effetti ta' lapatinib fuq prodotti mediċinali oħra

Lapatinib jimpedixxi CYP3A4 *in vitro* f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. L-amministrazzjoni ta' Tyverb flimkien ma' midazolam mill-ħalq irriżulta f'żieda ta' bejn wieħed u ieħor 45 % fl-AUC ta' midazolam. Ma kien hemm l-ebda żieda ta' sinifikat kliniku fl-AUC meta midazolam ingħata mill-vina. L-amministrazzjoni ta' Tyverb flimkien ma' prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiċi doġoq, mogħtija mill-ħalq u li huma sustrati ta' CYP3A4 (e.ż. cisapride, pimozone and quinidine) għandha tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Lapatinib jimpedixxi CYP2C8 *in vitro* f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. L-amministrazzjoni ta' Tyverb flimkien ma' prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiċi doġoq li huma sustrati ta' CYP2C8 (e.ż. repaglinide) għandha tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

L-ġhoti flimkien ta' lapatinib ma' paclitaxel minn ġol-vini żied l-esponiment għal paclitaxel bi 23 %, minhabba l-impediment ta' CYP2C8 u/jew Pgp permezz ta' lapatinib. Żieda fl-inċidenza u l-qawwa ta' dijarea u newtropenija kienet osservata b'din it-taħlita fi studji kliniċi. Hija rakkomandata l-kawtela jekk lapatinib jingħata flimkien ma' paclitaxel.

L-ġhoti flimkien ta' lapatinib ma' docetaxel minn ġol-vini m'affettwax b'mod sinifikanti l-AUC jew is- $C_{max}$  ta' kwalunkwe waħda mis-sustanzi attivi. Madankollu, l-inċidenza ta' newtropenija ikkawżata minn docetaxel żdiedet.

L-amministrazzjoni flimkien ta' Tyverb ma' irinotecan (meta amministrat bħala parti mis-sistema ta' kura FOLFIRI) irriżulta f'żieda ta' bejn wieħed u ieħor 40 % fl-AUC ta' SN-38, il-metabolit attiv ta' irinotecan. Il-mekkaniżmu preċiż ta' din l-interazzjoni mhuwiex magħruf, madankollu hu maħsub li tiġri minhabba l-inibizzjoni ta' wieħed jew aktar mill-proteini trasportaturi minn lapatinib. Reazzjonijiet avversi għandhom ikunu sorveljati mill-qrib jekk Tyverb jingħata flimkien ma' irinotecan, u għandha tiġi kkunsidrata tnaqqis fid-doża ta' irinotecan.

Lapatinib jimpedixxi l-proteina ta' trasport Pgp *in vitro* f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. L-ġhoti flimkien ta' lapatinib ma' digoxin mogħti mill-ħalq wassal għal żieda ta' madwar 80 % fl-AUC ta' digoxin. Għandu jkun hemm kawtela meta doži ta' lapatinib jingħataw flimkien ma' prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiċi stretti li huma substrati ta' Pgp, u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis mid-doża tas-substrat ta' Pgp.

Lapatinib jimpedixxi l-proteini ta' trasport BCRP u OATP1B1 *in vitro*. Ir-rilevanza klinika ta' dan l-effett ma ġietx evalwata. Ma jistax jiġi eskluż li lapatinib jaffettwa l-farmakokinetika tas-sustrati ta' BCRP (e.ż. topotecan) u OATP1B1 (e.ż. rosuvastatin) (ara sezzjoni 5.2).

L-amministrazzjoni konkomitanti ta' Tyverb ma' capecitabine, letrozole u trastuzumab ma bidlitx b'mod sinifikattiv il-farmakokinetika ta' dawn il-prodotti mediċinali (jew il-metaboliti ta' capecitabine) jew ta' lapatinib.

#### Interazzjonijiet ma' ikel u xorb

Il-biodisponibilità ta' lapatinib tiżdied madwar 4 darbiet permezz ta' l-ikel, skont eż. l-ammont ta' xaham fl-ikla. Barra dan, skont it-tip ta' ikel li jingħata il-bijodisponibilità tkun madwar 2-3 darbiet aktar meta lapatinib jittiehed siegħa wara l-ikel meta mqabbel ma' siegħa qabel l-ewwel ikla tal-ġurnata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Il-meraq tal-grejpfrut jista' jimpedixxi CYP3A4 fil-membrana tal-musrana u jżid il-biodisponibilità ta' lapatinib u għalhekk għandu jiġi evitat waqt kura b'Tyverb.

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

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċezzjoni adegwata u jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkun qed jirċievu kura b'Tyverb u għal mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar doża.

### Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Tyverb waqt it-tqala. Studji fuq animali urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Tyverb m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk ma jkunx hemm ċertezza li hemm bżonnu.



## Treddigh

Is-sigurtà ta' l-użu ta' Tyverb waqt it-treddigh għadha ma' gietx stabbilita. M'huwiex magħruf jekk Tyverb jitneħhiex għal ġol-ħalib uman. Fil-firien, ġie osservat żvilupp tal-ġisem ritardat fil-frieh li kienu esposti għal-lipatinib mill-ħalib tas-sider. Treddigh għandu jitwaqqaf f'nisa li qed jirċievu kura b'Tyverb u għal mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar doża.

## Fertilità

M'hemmx dejta bizzżejjed dwar l-użu ta' Tyverb f'nisa li jistgħu johorġu tqal.

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

Tyverb m'għandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Effett li jista' jkun ta' ħsara fuq attivitajiet bħal dawn ma' jistax jiġi mbassar mill-farmakoloġija ta' lapatinib. L-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tas-sigurtà ta' lapatinib għandu jinżamm fil-moħħ meta tiġi kkunsidrata l-abbiltà tal-pazjent li jagħmel biċċiet ta' xogħol li għalihom jinhtieg ġudizzju u kapacitajiet ta' ċaqleq u konoxxottivi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà ta' lapatinib giet evalwata bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapiji oħra għal diversi kankri f'aktar minn 20,000 pazjent, inkluż 198 pazjenti li rċievw lapatinib flimkien ma' capecitabine, 149 pazjent li rċievw lapatinib flimkien ma' trastuzumab u 654 pazjent li rċievw lapatinib flimkien ma' letrozole (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 25 %) waqt kura b'lapatinib kienu avvenimenti gastro-intestinali (bħal dijarea, dardir, u rimettar) u raxx. Meta lapatinib ingħata flimkien ma' capecitabine, eritrodisasteżija palmari-plantari (PPE) kienet komuni ukoll (> 25 %). L-inċidenza ta' PPE kienet tixtiebaħ kemm bil-fergħat ta' kura ta' lapatinib ma' capecitabine u b'capecitabine waħdu. Meta lapatinib ingħata flimkien ma' capecitabine jew ma' letrozole Dijarea kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni li wasslet għal waqfien mill-kura.

L-ebda reazzjoni avversa addizzjonali ma giet irrappurtata li hija assoċjata ma' lapatinib flimkien ma' trastuzumab. Kien hemm żieda fl-inċidenza ta' tossiċità tal-qalb, iżda dawn l-avvenimenti kienu komparabbli fin-natura u s-severità tagħhom ma' dawk irrappurtati mill-programm kliniku b'lapatinib (ara sezzjoni 4.4 – tossiċità tal-qalb). Din id-dejta hija bbażata fuq l-esponiment għal din it-tahlita f'149 pazjent fil-prova pivali.

#### Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrappurtati li l-kawża tagħhom hija assoċjata ma' lapatinib waħdu jew ma' lapatinib flimkien ma' capecitabine, trastuzumab jew letrozole.

Il-konvenzjoni li ġejja giet utilizzata għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), u rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tiġi kkalkulata mid-*data* disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

|   |  |
|---|--|
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                            |  |
| Rari  | Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva inkluż anafilassi (ara sezzjoni 4.3)   |
| <b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>               |  |
| Komuni hafna  | Anoressija   |
| <b>Disturbi psikjatriċi</b>                                   |  |
| Komuni hafna  | Nuqqas ta' rqad*   |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>                           |  |
| Komuni hafna  | Ugigh ta' ras†   |
| Komuni  | Ugigh ta' ras*   |
| <b>Disturbi fil-qalb</b>                                      |  |
| Komuni  | Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventriklju tan-naħa tax-xellug (ara sezzjoni 4.2 – tnaqqis fid-doża – avvenimenti fil-qalb u sezzjoni 4.4)  |
| Mhux magħruf  | Arritmiji ventrikulari/Torsades de Pointes, elettrokardjogram bi QT imtawwal   |
| <b>Disturbi vaskulari</b>                                     |  |
| Komuni hafna  | Fwawar†  |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>         |  |
| Komuni hafna  | Epistassi†, sogħla†, qtugh ta' nifs†.  |
| Mhux komuni   | Mard ta' l-interstizju tal-pulmun/pulmonite.   |
| Mhux magħruf  | Pressjoni għolja arterjali pulmonari**.  |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                            |  |
| Komuni hafna  | Dijarea, li tista' twassal għal deidratazzjoni (ara sezzjoni 4.2 – posponiment tad-doża u tnaqqis fid-doża – tossicitajiet ohra u sezzjoni 4.4), dardir, rimettar, dispepsja*, stomatite*, stitikezza*, ugigh addominali*. |
| Komuni  | Stitikezza†  |
| <b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>                       |  |
| Komuni  | Iperbilirubinimja, tossicità tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).   |
| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>     |  |
| Komuni hafna  | Raxx (inkluż dermatite akneform) (ara sezzjoni 4.2 – posponiment tad-doża u tnaqqis fid-doża – tossicitajiet ohra), ġilda xotta*†, eritrodisasteżija palmari-plantari*, alopeċja†, ħakk†.                                  |
| Komuni  | Disturbi fid-dwiefer inkluż paronikkja, ġilda maqsuma.   |
| Mhux magħruf  | Reazzjonijiet serji tal-ġilda, inklużi sindrome ta' Stevens Johnson (SJS - <i>Stevens Johnson syndrome</i> ) u nekrolisi tossika tal-epidermide (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i> )                                 |
| <b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessut konnettiv</b>     |  |
| Komuni hafna  | Ugigh fl-estremittajiet*†, ugigh fid-dahar*†, artralġja†.  |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b> |  |
| Komuni hafna  | Għeja, infjammazzjoni tal-mukuża*, astenja†.   |

\* Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu osservati meta lapatinib inghata flimkien ma' capecitabine.

† Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu osservati meta lapatinib inghata flimkien ma' letrozole.

\*\* Reazzjonijiet avversi minn rapporti spontanji u letteratura

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'l barra mill-ventrikulu tan-naħa tax-xellug u titwil fl-intervall QT

Tnaqqis fil-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikulu tan-naħa tax-xellug (LVEF) kien irrappurtat f'bejn wieħed u ieħor 1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu lapatinib u li ma kienux juru sintomi f'aktar minn 70 % tal-każi. Tnaqqis fl-LVEF irrisolva kompletament jew mar għall-aħjar f'aktar minn 70 % tal-każijiet, b'madwar 60 % ta' dawn meta twaqqfet il-kura b'lapatinib, u f'madwar 40 % tal-każijiet lapatinib tkompla. Tnaqqis fl-LVEF fejn intwerew sintomi kien osservat f'bejn wieħed u ieħor 0.3 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra l-kanċer. Reazzjonijiet avversi osservati kienu jinkludu dispneja, insuffiċjenza kardijaka u palpitazzjonijiet. Globalment 58 % ta' l-pazjenti li kellhom sintomi rpiljaw. Tnaqqis fl-LVEF kien irrappurtat f'2.5 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib flimkien ma' capecitabine, meta mqabbla ma' 1.0 % b'capecitabine waħdu. Tnaqqis fl-LVEF kien irrappurtat f'3.1 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib flimkien ma' letrozole meta mqabbel ma' 1.3 % tal-pazjenti li rċievew letrozole ma' placebo. Tnaqqis fl-LVEF kien irrappurtat f'6.7 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib flimkien ma' trastuzumab, meta mqabbel ma' 2.1 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib waħdu.

Fi studju dedikat dwar QT f'pazjenti b'tumori solidi avanzati kienet osservata żjieda dipendenti mill-konċentrazzjoni fi QTcF (medja massima ta'  $\Delta\Delta QTcF$  8.75 ms; CI ta' 90% 4.08, 13.42) (ara sezzjoni 4.4).

### Dijarea

Kien hemm dijarea f'bejn wieħed u ieħor 65 % tal-pazjenti li rċievew kura b'lapatinib flimkien ma' capecitabine, f'64 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib flimkien ma' letrozole u fi 62 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib flimkien ma' trastuzumab. L-aktar każijiet ta' dijarea kienu ta' grad 1 jew 2 u ma wasslux għal waqfien mill-kura b'lapatinib. Id-dijarea irrispondiet tajjeb għall-immaniggar proattiv (ara sezzjoni 4.4). Madankollu, ġew irrapurtati ftit każi ta' insuffiċjenza renali akuta bħala riżultat ta' diżidrazzjoni severa minħabba dijarea.

### Raxx

Kien hemm raxx f'bejn wieħed u ieħor 28 % tal-pazjenti li rċievew kura b'lapatinib flimkien ma' capecitabine, f'45 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib flimkien ma' letrozole u fi 23 % tal-pazjenti li rċievew lapatinib flimkien ma' trastuzumab. Ir-raxx kien il-biċċa l-kbira ta' grad baxx u ma wassalx għall-waqfien mill-kura b'lapatinib. It-tobba li jippreskrivu huma avżati biex jaġġmlu eżami tal-ġilda qabel il-kura u regolarment waqt il-kura. Pazjenti li jkollhom reazzjonijiet fil-ġilda għandhom jiġu mhegġa biex jevitaw esponiment għad-dawl tax-xemx u biex japplikaw prodott li jipproteġi l-ġilda mix-xemx bi spettru wiesgħa u b'Fattur ta' Protezzjoni mix-Xemx (SPF)  $\geq 30$ . Jekk isseħħ reazzjoni fil-ġilda għandu jsir eżami tal-ġisem kollu f'kull vista sa xahar wara r-riżoluzzjoni. Pazjenti b'reazzjonijiet estensivi jew persistenti fil-ġilda għandhom jiġu riferuti għand speċjalist tal-ġilda.

### Tossiċità fil-fwied

Ir-riskju ta' tossiċità fil-fwied ikkawżat minn lapatinib kien marbut mal-ġarr tal-alleles DQA1\*02:01 u DRB1\*07:01 ta' HLA (ara sezzjoni 4.4).

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati 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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għall-impediment ta' l-introduzzjoni tal-grupp fosfat f' tyrosine ta' EGFR (ErbB1) u/jew HER2 (ErbB2). Id-doża orali massima ta' lapatinib li kienet amministrata fi studji kliniċi hija ta' 1800 mg darba kuljum.

Każijiet sintomatiċi u mhux sintomatiċi ta' doża eċċessiva ġew irrapurtati f' pazjenti li jkunu fuq kura b' Tyverb. Is-sintomi osservati f' pazjenti li ħadu sa 5000 mg ta' lapatinib, is-sintomi osservati jinkludu eventi assoċjati u magħrufa għal lapatinib (ara sezzjoni 4.8) u f' xi każi uġiġh fil-qorriegħa u/jew infjammazzjoni mukosali. F' każ wiehed fejn pazjent ħa 9000 mg ta' Tyverb, kien ukoll osservat sinus takikardja (mill-bqija b' ECG normali).

Lapatinib ma jitneħħiex b' mod sinifikanti mill-kliewi u jehel ħafna mal-proteini fil-plażma, għalhekk id-dijalisi tad-demmm ma tkunx mistennija li tkun metodu effettiv biex ittejjeb l-eliminazzjoni ta' lapatinib.

Immanigġjar ieħor għandu jkun skont kif klinikament indikat jew kif rakkomandat miċ-ċentru nazzjonali veleni, fejn disponnibli.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini kontra l-kanċer, inibituri tat-tyrosine kinase tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2 (HER2), Kodiċi ATC: L01EH01.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Lapatinib li huwa 4-anilinoquinazoline, huwa impeditur ta' l-unitajiet globulari kemm tar-riċetturi EGFR (ErbB1) kif ukoll HER2 (ErbB2) (valuri  $K_i^{app}$  stmati ta' 3nM u 13nM, rispettivament) ta' tyrosine kinase intracellulari li jinhall bil-mod minn dawn ir-riċetturi (half-life aktar minn jew ta' 300 minuta). Lapatinib jimpedixxi tkabbir ta' ċelluli ta' tumuri misjuqa minn ErbB *in vitro* u f' diversi mudelli ta' animali.

It-taħlita ta' lapatinib u trastuzumab tista' toffri mekkaniżmi ta' azzjoni kumplimentari kif ukoll mekkaniżmi possibbli ta' reżistenza mhux komuni. L-effetti ta' lapatinib li jimpedixxu t-tkabbir kienu evalwati f' razez ta' ċelluli kkundizzjonati b' trastuzumab. Lapatinib żamm attività sinifikanti kontra razez ta' ċelluli tal-kanċer tas-sider amplifikati minn HER2 li kienu magħzula minħabba tkabbir għal tul ta' żmien f' sustanza ta' tkabbir *in vitro* li kien fiha trastuzumab u kien sinergistikum flimkien ma' trastuzumab f' dawn ir-raisez ta' ċelloli.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Kura kombinata b' Tyverb u capecitabine

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tyverb flimkien ma' capecitabine f' pazjenti b' kanċer tas-sider li kienu fi stat tajjeb kienu ivvalutati fi studju tal-fażi III randomised. Pazjenti eliġibbli biex jiddaħlu fil-prova kellhom HER2 qed tesprimi b' mod żejjed, kanċer tas-sider lokalment avanzat jew mifruż, li avvanza wara li kien diġà hemm kura li kienet tinkludi taxanes, anthracyclines u trastuzumab. L-LVEF kien ivvalutat fil-pazjenti kollha (permezz ta' ekukardjogram [Echo - echocardiogram] jew *multi gated acquisition scan* [MUGA]) qabel ma' nbdiet il-kura b' Tyverb biex jiġi żgurat li l-linja bażi ta' LVEF kienet fil-limiti tan-normal ta' l-istituzzjoni. Fi studju kliniku LVEF kien immonitorjat bejn wiehed u ieħor kull tmien ġimgħat waqt il-kura b' Tyverb biex ikun żgurat li ma' niżlax fl-livell anqas mill-livell l-aktar baxx tan-normal ta' l-istituzzjoni. Il-biċċa l-kbira ta' tnaqqis fl-LVEF (aktar minn 60 % tal-avvenimenti) kien osservat fl-ewwel disa' ġimgħat tal-kura, madankollu d-dejta disponnibli għal-esponiment fit-tul kienet limitata.

Il-pazjenti kienu randomised biex jew jirċievu Tyverb 1250 mg darba kuljum (kontinwament) flimkien ma' capecitabine (2000 mg/m<sup>2</sup>/kuljum fil-ġranet 1-14 kull 21 ġurnata), jew inkella biex jirċievu capecitabine waħdu (2500 mg/m<sup>2</sup>/ġurnata fil-ġranet 1-14 kull 21 ġurnata). L-istudju aħhari ewlieni kien iż-żmien li jittiehed biex javvanza (TTP). Ittiehdu stimi mill-investigaturi u minn pannel ta' revizjoni indipendenti, li kienu fl-ghama dwar il-kura. L-istudju twaqqaf skont ir-riżultati ta' analiżi temporanja speċifikata minn qabel li wriet titjib fit-TTP għal pazjenti li kienu qed jirċievu Tyverb flimkien ma' capecitabine. Fiż-żmien bejn l-analiżi temporanja u l-waqfien mis-sehem fl-istudju, 75 pazjent ieħor iddaħħlu fl-istudju. Agġornament tat-TTP ibbażat fuq id-dejta fit-tmiem mis-sehem fl-istudju hija pprezentata f'Tabella 1.

**Tabella 1 Dejta taż-żmien sal-progressjoni mill-Istudju EGF100151 (Tyverb / capecitabine)**

|                         | Stima ta' l-investigatur  |   |
|-------------------------|---|---|
|                         | Tyverb (1250 mg/ġurnata) + capecitabine (2000mg/m <sup>2</sup> /ġurnata, ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) | Capecitabine (2500 mg/m <sup>2</sup> /ġurnata, ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) |
|                         | (N = 198)   | (N = 201)   |
| Numru ta' każi ta' TTP  | 121   | 126   |
| Medjan ta' TTP, ġimgħat | 23.9  | 18.3  |
| Proporzjon ta' periklu  | 0.72  |   |
| (95 % CI)               | (0.56, 0.92)  |   |
| Valur p                 | 0.008   |   |

Assessjar indipendenti tad-dejta wera wkoll li Tyverb meta ngħata flimkien ma' capecitabine, zied b' mod sinifikanti iż-żmien sa l-avvanz (Proporzjon ta' periklu 0.57 [95 % CI 0.43, 0.77] p=0.0001) meta mqabbel ma' capecitabine waħdu.

Riżultati ta' analiżi agġornata tad-dejta dwar sopravivenza totali sat-28 ta' Settembru 2007 qed jiġu preżentati f'Tabella 2.

**Tabella 2 Dejta ta' sopravivenza globali mill-Istudju EGF100151 (Tyverb / capecitabine)**

|  | Tyverb (1250 mg/ġurnata)+ capecitabine (2000 mg/m <sup>2</sup> /ġurnata, ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) | Capecitabine (2500 mg/m <sup>2</sup> /ġurnata, ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) |
|--|---|---|
|  | (N = 207)   | (N = 201)   |
| Numru ta' suġġetti li mietu                | 148   | 154   |
| Medja ta' sopravivenza fuq kollox, ġimgħat | 74.0  | 65.9  |
| Proporzjon ta' periklu                     | 0.9   |   |
| (95 % CI)                                  | (0.71, 1.12)  |   |
| Valur p                                    | 0.3   |   |

Fil-fergħa taż-żewġ medicini flimkien, kien hemm 4 każi (2 %) ta' avvanz għal ġos-sistema nervuza meta mqabbla ma' 13 (6 %)-il każ ta' avvanz mill-fergħa ta' capecitabine waħdu.

Hija disponibbli dejta dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Tyverb mogħti flimkien ma' capecitabine meta mqabbla ma' trastuzumab mogħti flimkien ma' capecitabine. Studju każwali ta' Fażi III (EGF111438) (N = 540) qabbel l-effett taż-żewġ skedi fuq l-inċidenza tas-CNS bħala sit tal-ewwel irkadar f'nisa b'kanċer metastatiku tas-sider b'HER2 tesprimi b'mod żejjed. Il-pazjenti ntaġġlu b'mod każwali biex jew jingħataw Tyverb 1250 mg darba kuljum (kontinwament) u capecitabine (2000 mg/m<sup>2</sup>/gurnata fil-ġranet 1-14 kull 21 gurnata), jew inkella trastuzumab (doża akbar ta' 8mg/kg fil-bidu segwita minn infużjonijiet ta' 6 mg/kg darba kull 3 ġimgħat) u capecitabine (2500mg/m<sup>2</sup>/gurnata, ġranet 1-14, kull 21 gurnata). Il-każwalità giet stratifikata skont jekk ingħatatx kura qabel b'trastuzumab u n-numru ta' episodji ta' kura qabel għal mard metastatiku. L-istudju twaqqaf minhabba li l-analiżi interim (N = 475) uriet inċidenza baxxa ta' avvenimenti tas-CNS u, effikaċja superjuri fil-fergħa ta' trastuzumab u capecitabine f'dawk li huma sopravivenza ħielsa mill-progressjoni u sopravivenza globali (ara r-riżultati tal-analiżi finali f'Tabella 3).

Fil-fergħa ta' Tyverb mogħti flimkien ma' capecitabine 8 pazjenti (3.2 %) kellhom is-CNS bħala s-sit tal-ewwel progressjoni, meta mqabbla ma' 12-il pazjent (4.8 %) fil-fergħa ta' trastuzumab mogħti flimkien ma' capecitabine.

#### *Effett ta' Lapatinib fuq metastazi tas-CNS (Sistema Nervuża Ċentrali)*

F'termini ta' risponsi oġġettivi, Lapatinib wera attività modesta fil-kura ta' metastazi tas-CNS stabbilita. Fil-prevenzjoni ta' metastazi tas-CNS fis-settings metastatiċi u ta' kanċer tas-sider bikri, l-attività osservata kienet waħda limitata.

**Tabella 3 Analizi tas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni u s-sopravivenza globali stmata mill-investigatur**

|   | PFS stmata mill-investigatur   |  | Sopravivenza globali   |   |
|---|--|--|--|---|
|   | Tyverb (1250 mg/ġurnata) + capecitabine (2000 mg/m <sup>2</sup> /ġurnata, ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) | Trastuzumab (doża akbar ta' 8 mg/kg fil-bidu segwita minn 6mg/kg darba kull 3 ġimghat) + capecitabine (2500 mg/m <sup>2</sup> /ġurnata, ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) | Tyverb (1250 mg/day) + capecitabine (2000 mg/m <sup>2</sup> /ġurnata, ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) | Trastuzumab (doża akbar ta' 8 mg/kg fil-bidu segwita minn 6 mg/kg darba kull 3 ġimghat) + capecitabine (2500 mg/m <sup>2</sup> /ġurnata, ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) |
| <b>Popolazzjoni ITT</b>   |  |  |  |   |
| N   | 271  | 269  | 271  | 269   |
| Numru (%) li kellhom l-avveniment <sup>1</sup>  | 160 (59)   | 134 (50)   | 70 (26)  | 58 (22)   |
| <b>Stima Kaplan-Meier, xhur<sup>a</sup></b>   |  |  |  |   |
| Medjan (95 % CI)  | 6.6 (5.7, 8.1)   | 8.0 (6.1, 8.9)   | 22.7 (19.5, -)   | 27.3 (23.7, -)  |
| <b>Proporzjon ta' periklu stratifikat<sup>b</sup></b>   |  |  |  |   |
| HR (95 % CI)  | 1.30 (1.04, 1.64)  |  | 1.34 (0.95, 1.90)  |   |
| Valur p   | 0.021  |  | 0.095  |   |
| <b>Individwi li kienu nġhataw trastuzumab qabel*</b>  |  |  |  |   |
| N   | 167  | 159  | 167  | 159   |
| Numru (%) li kellhom l-avveniment <sup>1</sup>  | 103 (62)   | 86 (54)  | 43 (26)  | 38 (24)   |
| Medjan (95 % CI)  | 6.6 (5.7, 8.3)   | 6.1 (5.7, 8.0)   | 22.7 (20.1,-)  | 27.3 (22.5, 33.6)   |
| HR (95 % CI)  | 1.13 (0.85, 1.50)  |  | 1.18 (0.76, 1.83)  |   |
| <b>Individwi li ma kinux inġhataw trastuzumab qabel*</b>  |  |  |  |   |
| N   | 104  | 110  | 104  | 110   |
| Numru (%) li kellhom l-avveniment <sup>1</sup>  | 57 (55)  | 48 (44)  | 27 (26)  | 20 (18)   |
| Medjan (95 % CI)  | 6.3 (5.6, 8.1)   | 10.9 (8.3, 15.0)   | NE <sup>2</sup> (14.6, -)  | NE <sup>2</sup> (21.6, -)   |
| HR (95 % CI)  | 1.70 (1.15, 2.50)  |  | 1.67 (0.94, 2.96)  |   |
| <p>CI = confidence interval</p> <p>a. PFS kien iddefinit bħala ż-żmien minn meta l-pazjenti ntgħazlu b' mod każwali sal-aktar data bikrija tal-progressjoni tal-marda jew mewt minn kwalunkwe kawża, jew sad-data tač-čensura.</p> <p>b. Stima Pike tal-proporzjon ta' periklu tal-kura, &lt; 1 juri riskju inqas għal Tyverb mogħti flimkien ma' capecitabine meta mqabbel ma'' Trastuzumab mogħti flimkien ma' capecitabine.</p> <p>1. Avveniment PFS huwa persuna Progressat jew Mietet u Avveniment OS huwa persuna li Mietet minhabba kwalunkwe kawża.</p> <p>2. NE=medjan ma nlaħaqx.</p> <p>* Analizi post hoc</p> |  |  |  |   |

Kura kombinata b' Tyverb u trastuzumab

L-effikaċja u s-sigurtà ta' lapatinib flimkien ma' trastuzumab f' kanċer metastatiku tas-sider giet evalwata fi prova randomizzata. Il-pazjenti eliġibbli kienu nisa b' kanċer metastatiku tas-sider ta' Stadju IV amplifikat mill-gene ErbB2 (jew espressjoni eċċessiva tal-proteini) li kienu ġew esposti għal kura b' anthracyclines u taxanes. Barra minn hekk, skont il-protokoll, il-pazjenti kellhom jiġu rrapportati mill-investigaturi bħala li kellhom progressjoni tal-marda wara li ħadu l-aktar kors ta' kura riċenti tagħhom li fih trastuzumab fl-isfond metastatiku. In-numru medjan ta' korsijiet ta' kura qabel li kien fihom trastuzumab kien ta' tlieta. Il-pazjenti kienu randomizzati sabiex jirċievu jew lapatinib orali 1000 mg darba kuljum flimkien ma' trastuzumab 4 mg/kg mogħti bħala loading dose fil-vini, segwit minn 2 mg/kg fil-vini kull ġimgħa (N = 148), jew lapatinib orali 1500 mg darba kuljum (N = 148). Il-pazjenti li kellhom progressjoni oġġettiva tal-marda wara li rċevew mill-anqas 4 ġimgħat ta' kura b' lapatinib waħdu kienu eliġibbli sabiex jaqilbu għal terapija kombinata. Mill-148 li rċevew kura b' medicina waħda, 77 (52 %) pazjent fil-mument tal-progressjoni tal-marda għażlu li jirċievu kura kombinata.

Is-sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda (PFS) kienet l-endpoint primarju tal-istudju, bir-rata ta' rispons u s-sopravivenza globali (OS) bħala l-endpoints sekondarji. L-età medjana kienet 51 sena u 13 % kellhom 65 sena jew aktar. Erbgħa u disghin fil-mija (94 %) kienu Kawkasi. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' kura kellhom mard vixxerali (215 [73 %] pazjent b' mod globali). Barra minn hekk, 150 [50 %] mill-pazjenti kienu negattivi għar-riċettur tal-ormoni. Sommarju tal-endpoints tal-effikaċja u dejta dwar is-sopravivenza globali huma pprovduti f' Tabella 4. Ir-riżultati ta' analiżi tas-sottogruppi abbażi ta' fattur ta' stratifikazzjoni predefinit (status tar-riċettur tal-ormoni) huma murija wkoll f' Tabella 5.

**Tabella 4 Sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda u dejta dwar is-sopravivenza globali (Tyverb / trastuzumab)**

|   | <b>Lapatinib flimkien ma' trastuzumab (N = 148)</b> | <b>Lapatinib waħdu (N = 148)</b> |
|---|---|----------------------------------|
| <b>PFS medjana<sup>1</sup>, ġimgħat (95 % CI)</b>               | 12.0<br>(8.1, 16.0)                                 | 8.1<br>(7.6, 9.0)                |
| <b>Proporzjon tal-periklu (95% CI)</b>                          | 0.73 (0.57, 0.93)                                   |                                  |
| <b>Valur P</b>  | 0.008   |                                  |
| <b>Rata ta' rispons, % (95 % CI)</b>                            | 10.3<br>(5.9, 16.4)                                 | 6.9<br>(3.4, 12.3)               |
| <b>Mietu</b>  | 105   | 113                              |
| <b>Sopravivenza globali medjana<sup>1</sup>, xhur (95 % CI)</b> | 14.0<br>(11.9, 17.2)                                | 9.5<br>(7.6, 12.0)               |
| <b>Proporzjon tal-periklu (95% CI)</b>                          | 0.74 (0.57, 0.97)                                   |                                  |
| <b>Valur P</b>  | 0.026   |                                  |

PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni tal-marda; CI = intervall ta' kunfidenza.

<sup>1</sup>Stimi ta' Kaplan-Meier

**Tabella 5 Sommarju tal-PFS u tal-OS fi studji b'riċettur tal-ormoni negattiv**

|                     | <b>PFS Medjana</b>       | <b>OS Medjana</b>      |
|---------------------|--------------------------|------------------------|
| <b>Lap+Tras</b>     | 15.4 ġimgħat (8.4, 16.9) | 17.2 xhur (13.9, 19.2) |
| <b>Lap</b>          | 8.2 ġimgħat (7.4, 9.3)   | 8.9 xhur (6.7, 11.8)   |
| <b>HR (95 % CI)</b> | 0.73 (0.52, 1.03)        | 0.62 (0.42, 0.90)      |



### Kura kombinata b' Tyverb u letrozole

Tyverb kien studjat flimkien ma' letrozole għall-kura ta' nisa wara l-menopawsa b'kanċer avanzat jew metastatiku tas-sider pożittiv għar-riċettur ta' l-ormon (pożittiv għar-riċettur ta' l-estrogenu [ER] u / jew pożittiv għar-riċettur tal-progesteron [PgR]).

L-istudju ta' Fażi III (EGF30008) kien randomised, double-blind, u kkontrollat bil-plaċebo. Il-pazjenti rreġistrati fl-istudju ma kinux irċevew terapija minn qabel għall-marda metastatika tagħhom.

Fil-popolazzjoni li jesprimu HER2 żejjed, mill-pazjenti rreġistrati żewġ pazjenti biss kienu rċevew trastuzumab qabel, żewġ pazjenti kienu rċevew terapija b'inibitur ta' aromatase, u madwar nofs il-pazjenti kienu rċevew tamoxifen.

Il-pazjenti kienu randomised għal letrozole 2.5 mg darba kuljum flimkien ma' Tyverb 1500 mg darba kuljum jew letrozole flimkien mal-plaċebo. Randomisation kienet stratifikata skont is-siti tal-marda u skont iż-żmien mill-waqfien tat-terapija miżjuda kontra l-estrogenu ta' qabel. L-istat tar-riċettur HER2 kien determinat b'mod retrospettiv permezz ta' testijiet f'laboratorju ċentrali. Mill-pazjenti kollha randomised għall-kura, 219 pazjent kellhom tumuri li jesprimu riċettur HER2 żejjed, u din kienet il-popolazzjoni primarja speċifikata minn qabel għall-analiżi ta' l-effikaċja. Kien hemm 952 pazjenti b'tumuri negattivi għal HER2, u total ta' 115-il pazjent li l-istat HER2 tat-tumur tagħhom ma kienx ikkonfermat (l-ebda kampjun tat-tumur, l-ebda riżultat ta' l-analiżi, jew raġuni oħra).

F'pazjenti b'MBC li jesprimu HER2 żejjed, is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) iddetermiata mill-investigatur kienet akbar b'mod sinifikanti b'letrozole flimkien ma' Tyverb meta mqabbel ma' letrozole flimkien mal-plaċebo. Fil-popolazzjoni negattiva għall-HER2, ma kien hemm l-ebda benefiċċju fil-PFS meta letrozole flimkien ma' Tyverb kien imqabbel ma' letrozole flimkien mal-plaċebo (ara Tabella 6).

**Tabella 6** Dejta ta' sopravivenza minghajr progressjoni mill-Istudju EGF30008 (Tyverb / letrozole)

|  | Popolazzjoni li tesprimi HER2<br>zejjed                        |   | Popolazzjoni negattiva għall-<br>HER2                          |   |
|--|--|---|--|---|
|  | N = 111  | N = 108                                       | N = 478  | N = 474                                       |
|  | Tyverb 1500 mg /<br>ġurnata +<br>Letrozole 2.5 mg<br>/ ġurnata | Letrozole<br>2.5 mg /<br>ġurnata +<br>plaċebo | Tyverb 1500 mg /<br>ġurnata +<br>Letrozole 2.5 mg<br>/ ġurnata | Letrozole<br>2.5 mg /<br>ġurnata +<br>plaċebo |
| <b>PFS medjan,<br/>ġimghat (95 % CI)</b>   | 35.4<br>(24.1, 39.4)   | 13.0<br>(12.0, 23.7)                          | 59.7<br>(48.6, 69.7)   | 58.3<br>(47.9, 62.0)                          |
| <b>Proporzjon<br/>ta' periklu</b>  | 0.71 (0.53, 0.96)  |   | 0.90 (0.77, 1.05)  |   |
| <b>Valur p</b>   | 0.019  |   | 0.188  |   |
| <b>Rata ta' rispons<br/>oġġetiv (ORR)</b>  | 27.9 %   | 14.8 %  | 32.6 %   | 31.6 %  |
| <b>Odds ratio</b>  | 0.4 (0.2, 0.9)   |   | 0.9 (0.7, 1.3)   |   |
| <b>Valur p</b>   | 0.021  |   | 0.26   |   |
| <b>Rata ta' benefiċċju<br/>kliniku (CBR)</b>   | 47.7 %   | 28.7 %  | 58.2 %   | 31.6 %  |
| <b>Odds ratio</b>  | 0.4 (0.2, 0.8)   |   | 1.0 (0.7, 1.2)   |   |
| <b>Valur p</b>   | 0.003  |   | 0.199  |   |
| <p>CI= intervall ta' kunfidenza<br/>                     Espressjoni żejda ta' HER2 = IHC 3+ u/jew pożittiv għal FISH; negattiv għal HER2 = IHC 0, 1+<br/>                     jew 2+ u/jew negattiv għal FISH<br/>                     Ir-Rata ta' benefiċċju kliniku kienet definita bħala rispons komplet flimkien ma' rispons parzjali u<br/>                     marda stabbli għal <math>\geq 6</math> xhur.</p> |  |   |  |   |

Fi żmien l-analizi tal-PFS finali (b'segwitu medju ta' 2.64 snin), id-dejta tas-sopravivenza globali ma kienetx matura u ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura fil-popolazzjoni HER2-pożittiv; dan ma kienx inbidel f'segwitu addizzjonali (b'segwitu medju ta' > 7.5 snin; Tabella 7).

**Tabella 7 Sopravivenza totali (OS) riżultati minn EGF30008 studju (fil-popolazzjoni HER2 pożittiv biss)**

|   | <b>Tyverb 1500 mg / jum + Letrozole 2.5 mg /jum<br/>N = 111</b> | <b>Letrozole 2.5 mg /jum + placebo<br/>N = 108</b> |
|---|---|--|
| <b>Analizi OS ppjanati minn qabel (mwettaq fil-hin tal-analizi finali PFS, 03 ta' Ġunju 2008)</b>   |   |  |
| <b>Segwitu medju (snin)</b>   | 2.64  | 2.64   |
| <b>Mwiet (%)</b>  | 50 (45)   | 54 (50)  |
| <b>Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur-p<sup>b</sup></b>  | 0.77 (0.52, 1.14); 0.185  |  |
| <b>Analizi OS finali (analizi post-hoc), 07 t' Awwissu 2013)</b>  |   |  |
| <b>Segwitu medju (snin)</b>   | 7.78  | 7.55   |
| <b>Mwiet (%)</b>  | 86 (77)   | 78 (72)  |
| <b>Proporzjon ta' periklu (95% CI) valur-p<sup>b</sup></b>  | 0.97 (0.07, 1.33); 0.848  |  |
| Valuri medji mill-analizi Kaplan-Meier; HR u l-valuri-p minn mudelli rigressjoni Cox agġustament għal fatturi pronostiċi importanti.  |   |  |
| a. Stima tal-proporzjon ta' periklu tat-treatment, fejn < 1 jindika riskju aktar baxx ma' letrozole 2.5 mg + lapatinib 1500 mg meta mqabbla ma' letrozole 2.5 mg + placebo. |   |  |
| b. Valur-P minn mudell ta' rigressjoni Cox, stratifikat għas-sit tal-marda u t-terapija agġuvanti qabel l-iskrining.  |   |  |

#### Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effett ta' lapatinib fuq l-intervall QT kien evalwat fi studju *crossover, single-blind*, ikkontrollat bil-placebo, b'sekwenza waħda (placebo u treatment attiv) f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati (EGF114271) (n=58). Matul il-perjodu ta' treatment ta' 4 ijiem, tliet doži ta' placebo simili ingħataw 12-il siegħa bogħod minn xulxin filgħodu u filgħaxija f' Jum 1 u filgħodu f' Jum 2. Dan kien segwit minn tliet doži ta' lapatinib 2000 mg mogħtija bl-istess mod. Il-kejl, inklużi elettrokardjogrammi (ECGs - *electrocardiograms*) u kampjuni farmakokinetiċi, ittiedu fil-linja bażi u fl-istess punti ta' żmien f' Jum 2 u Jum 4.

Fil-popolazzjoni li setgħet tiġi evalwata (n=37), il-medja massima ta'  $\Delta\Delta\text{QTcF}$  (CI ta' 90%) ta' 8.75 ms (4.08, 13.42) kienet osservata 10 sigħat wara l-ingestjoni tat-tielet doża ta' lapatinib 2000 mg. Id- $\Delta\Delta\text{QTcF}$  qabeż il-limitu ta' 5 ms u CIs ta' 90% massimi qabżu l-limitu ta' 10 ms f' diversi punti ta' żmien. Ir-riżultati għall-popolazzjoni farmakodinamika (n=52) kienu konsistenti ma' dawk mill-popolazzjoni li setgħet tiġi evalwata ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$  massimu (CI ta' 90%) ta' 7.91 ms (4.13, 11.68) osservat 10 siegħa wara l-ingestjoni tat-tielet doża ta' lapatinib 2000 mg).

Teżisti relazzjoni pożittiva bejn il-koncentrazzjonijiet ta' lapatinib fil-plażma u  $\Delta\Delta\text{QTcF}$ . Lapatinib iproduċa konċentrazzjoni medja massima ta' 3920 (3450-4460) ng/ml (medja ġeometrika/CI ta' 95%), li taqbeż il-medja ġeometrika tas- $C_{\text{max}}$  u l-valuri tas-CI ta' 95% osservati wara r-regimi ta' dożaġġi approvati. Hi mistennija zieda oħra fil-quċċata tal-espożizzjoni ta' lapatinib meta lapatinib jittiehed ripetutament mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2) jew flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4. Meta lapatinib jittiehed flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 l-intervall tal- $\text{QTc}$  jista' jkun mistenni li jittawwal b'16.1 ms (12.6–20.3 ms) kif muri waqt tbassir imsejjes fuq mudell (ara sezzjoni 4.4).

## L-effetti tal-ikel fuq l-esponiment għal lapatinib

Il-bijodisponibbiltà u b'hekk il-koncentrazzjonijiet ta' lapatinib fil-plażma jiżiedu permezz tal-ikel, skont il-kontenut u l-hin li fih tittiehed l-ikla. L-għoti ta' doża ta' lapatinib siegħa wara l-ikel twassal għal esponiment sistemiku madwar 2-3 darbiet oghla, meta mqabbel mal-għoti ta' doża siegħa qabel l-ikel (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Tyverb f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' karċinoma tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Il-biodisponibbiltà assoluta wara amminstrazzjoni orali ta' lapatinib m'hix maghrufa, iżda m'hijiex kompluta u hija varjabbli (ko-effiċjent ta' varjazzjoni ta' bejn wieħed u ieħor 70 % fl-AUC). Koncentrazzjonijiet tas-serum jidhru wara interval ta' żmien medjan ta' 0.25 siegħa (limiti bejn 0 sa 1.5 sigħat). L-ogħla koncentrazzjonijiet ta' lapatinib fil-plażma ( $C_{max}$ ) jinkisbu bejn wieħed u ieħor 4 sigħat wara l-amminstrazzjoni. Dożaġġ kuljum ta' 1250 mg jipproduċi valuri tal-medja geometrika (ko-effiċjent ta' varjazzjoni)  $C_{max}$  fl-istat fiss ta' 2.43 (76 %)  $\mu\text{g/ml}$  u valuri AUC ta' 36.2 (79 %)  $\mu\text{g} \cdot \text{siegħa/ml}$ .

L-esponiment sistemiku għal lapatinib jiżied meta jkun amministrat ma' l-ikel. Valuri ta' l-AUC ta' lapatinib kienu bejn wieħed u ieħor 3 u 4 darbiet oghla ( $C_{max}$  bejn wieħed u ieħor 2.5 sa 3 darbiet oghla) meta ġie amministrat ma' ikel b'kontenut baxx ta' xaħam (5 % xaħam [500 kalorija]) jew ma' ikla b'kontenut oghli ta' xaħam (50 % xaħam [1,000 kalorija]), rispettivament, meta mqabbel mal-għoti fi stat ta'sawm. Esponiment sistemiku għal lapatinib jiġi affettwat ukoll mill-hin li fih jingħata b'relazżjoni ma' x'hin ikun ittiehed l-ikel. Meta tqabblu mal-għoti tad-doża siegħa qabel kolazzjon b'ammont baxx ta' xaħam, il-valuri medji tal-AUC kienu madwar 2 u 3 darbiet oghla meta lapatinib ingħata siegħa wara ikla b'ammont baxx jew ammont għoli ta' xaħam, rispettivament.

### Distribuzzjoni

Lapatinib jeħel hafna (aktar minn 99 %) ma' l-albumina u mal-glikoproteina alpha-1 acid. Studji *in vitro* jindikaw li lapatinib huwa sustrat għat-trasportaturi BCRP (ABCG1) u l-glikoproteina p (ABCB1). Lapatinib *in vitro* intwera wkoll li jimpedixxi dawn it-trasportaturi ta' l-effluss, kif ukoll it-trasportatur OATP 1B1 ta' l-assorbiment epatiku, f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti (valuri ta'  $IC_{50}$  kienu ta' 2.3  $\mu\text{g/ml}$ ). It-tifsira klinika ta' dawn l-effetti fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra jew l-attività farmakoloġika ta' prodotti mediċinali oħra kontra l-kanċer m'hix maghrufa.

### Bijotrasformazzjoni

Lapatinib jgħaddi minn metabolizmu estensiv, primarjament permezz ta' CYP3A4 u CYP3A5, b'kontribuzzjonijiet żgħar minn CYP2C19 u CYP2C8 li jwassal għal tahlita ta' sustanzi tal-metabolizmu ossidati, li l-ebda waħda minnhom ma' tikkontribwixxi għal aktar minn 14 % tad-doża li nkisbet lura mill-ippurgar jew 10 % tal-koncentrazzjoni ta' lapatinib fil-plażma.

Lapatinib jimpedixxi CYP3A ( $K_i$  0.6 sa 2.3  $\mu\text{g/ml}$ ) u CYP2C8 (0.3  $\mu\text{g/ml}$ ) *in vitro* f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Lapatinib ma jimpedixxi b'mod sinifikanti l-enzimi li ġejjin fil-mikrosomi tal-fwied uman: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6 jew enzimi UGT (valuri  $IC_{50}$  *in vitro* kienu aktar minn jew ekwivalenti għal 6.9  $\mu\text{g/ml}$ ).

## Eliminazzjoni

Il-*half-life* ta' lapatinib imkejla wara doži waħdiet tiżdied ma' žieda fid-doża. Madankollu, dożaġġ kuljum b'lapatinib iwassal biex jinkiseb stat fiss fi żmien 6 sa 7 ijiem, li jindika *half-life* attwali ta' 24 siegħa. Lapatinib huwa l-biċċa l-kbira eliminat permezz tal-metaboliżmu minn CYP3A4/5. Eskrezzjoni mill-marrara tista' wkoll tikkontribwixxi għall-eliminazzjoni. Ir-rotta ewlenija ta' eskrezzjoni għal lapatinib u s-sustanzi tal-metaboliżmu tiegħu hija fl-ippurgar. Il-ġbir lura ta' lapatinib mhux mibdul fl-ippurgar jikkontribwixxi għall-medjan ta' 27 % (limiti bejn 3 sa 67 %) tad-doża orali. Anqas minn 2 % tad-doża orali amministrata (bħala lapatinib u sustanzi tal-metaboliżmu) titneħħa fl-awrina.

## Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' lapatinib ma gietx studjata speċifikament f'pazjenti b'indeboliment renali jew f'pazjenti li qed jagħmlu d-dijalisi tad-demem. Dejta disponibbli tissuġġerixxi li m'hemm bżonn l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat.

## Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' lapatinib kienet eżaminata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (n = 8) jew serju (n = 4) (Punti Child-Pugh minn 7-9, jew aktar minn 9, rispettivament) u fi 8 pazjenti b'saħħithom bħala kontroll. L-esponiment sistemiku (AUC) għal lapatinib wara doża orali waħda ta' 100 mg ždied bejn wiehed u ieħor 56 % u 85 % f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u serju, rispettivament. L-amministrazzjoni ta' lapatinib f'pazjenti b'indeboliment epatiku għandha ssir b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

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

Lapatinib kien studjat f'firien u fniek tqal li ingħatawlihom doži orali ta' 30, 60, u 120 mg/kg/kuljum. Ma kienx hemm effetti teratoġeniċi; madankollu sehħew anomaliji żgħar (arterja taż-żokra fuq in-naħa tax-xellug, kustilja ċervikali u ossifikazzjoni prekoċi) fil-firien f'doża ta'  $\geq 60$  mg/kg/kuljum (4 darbiet aktar mill-esponiment kliniku uman mistenni). Fil-fniek, lapatinib kien assoċjat ma' tossiċità ta l-omm f'doża ta' 60 u 120 mg/kg/kuljum (8 % u 23 % ta' l-esponiment kliniku uman mistenni, rispettivament) u aborti f'doża ta' 120 mg/kg/kuljum. F'doża ta'  $\geq 60$  mg/kg/kuljum kien hemm tnaqqis fil-piż tal-fetu u varjazzjonijiet skelettrali żgħar. Fl-istudju ta' l-iżvilupp tal-far qabel u wara t-twelid, kien hemm tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ bejn it-twelid u l-21 ġurnata wara t-twelid f'doži ta' 60mg/kg/kuljum jew aktar (5 darbiet aktar mill-esponiment kliniku uman mistenni). L-ogħla doża li ma kelliex effett għal dan l-istudju kienet 20 mg/kg/kuljum.

Fi studji dwar karċinoġeniċità orali b'lapatinib, dehru leżjonijiet severi tal-ġilda bl-aktar doži għoljin ittestjati li pproduċew espożizzjonijiet ibbażati fuq AUC sa 2-darbiet fi ġrieden u firien irġiel, u sa 15-il darba f'firien nisa, meta mqabbla mal-bniedem li ingħata 1250 mg ta' lapatinib darba kuljum. Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità fil-ġrieden. Fil-firien, l-inċidenza ta' emangjoma beninn tal-glandoli meżenterići kienet akbar f'xi gruppi milli fi gruppi konkorrenti ta' kontroll. Kien hemm ukoll žieda ta' infarti renali u nekroži papillari f'firien nisa f'espożizzjonijiet 7 u 10 darbiet aktar meta mqabbla ma' bnedmin li ngħataw 1250 mg ta' lapatinib darba kuljum. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet m'hijiex ċerta.

Ma kienx hemm effetti fuq il-funzjoni gonadali tal-far raġel jew mara, tgħammir jew fertilità f'doži sa 120 mg/kg/kuljum (nisa) u sa 180 mg/kg/kuljum (irġiel) (8 u 3 darbiet aktar mill-esponiment kliniku uman mistenni, rispettivament). L-effett fuq il-fertilità umana mhux magħruf. Lapatinib ma kienx klastoġeniku jew mutaġeniku f'għadd kbir ta' analiżi inkluz l-analiżi ta' l-aberrazzjoni tal-kromosoma tal-ħamster Ċiniż, l-analiżi Ames, l-analiżi ta' l-aberrazzjoni tal-kromosoma limfoċita umana u analiżi *in vitro* ta' l-aberrazzjoni tal-kromosoma tal-mudullun ta' l-għadam tal-far.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Povidone (K30)  
Sodium starch glycolate (Tip A)  
Magnesium stearate

#### Kisja tal-pillola

Hypromellose  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol (400)  
Polysorbate 80  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

#### Pakketti li fihom il-folji

Sentejn

#### Fliexken

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

Tyverb jiġi jew f' pakketti li jkun fihom il-folji jew inkella fi fliexken.

#### Pakketti li fihom il-folji

##### Požoloġja tat-taħlita Tyverb / capecitabine

Kull pakkett ta' Tyverb fih 70 pillola miksija b'rita f' folji tal-fojl (polyamide / aluminium / polyvinyl chloride / aluminium) ta' 10 pilloli l-waħda. Kull folja fiha toqob minn naħa s'ohra biex il-folji jkunu jistgħu jinqasmu f' dozi ta' kuljum ta' 5 pilloli.

Pakketti multipli fihom 140 (żewġ pakketi ta' 70) pillola miksija b'rita.

##### Požoloġja tat-taħlita Tyverb / inibitur ta' aromatase

Kull pakkett ta' Tyverb fih 84 pillola miksija b'rita f' folji tal-fojl (polyamide / aluminium / polyvinyl chloride / aluminium) ta' 12-il pillola l-waħda. Kull folja fiha toqob minn naħa s'ohra biex il-folji jkunu jistgħu jinqasmu f' dozi ta' kuljum ta' 6 pilloli.

## Fliexken

Tyverb jiġi wkoll fi fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal li jkun fihom 70, 84, 105 jew 140 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/07/440/001-007

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Ġunju 2008  
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Settembru 2019

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

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**



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

### Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Spanja

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Il-Ġermanja

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanja

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 RESTRIZZJONI 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).

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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu 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 TAL-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' farmakoviġilanza 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 jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**  
**KARTUNA TA' BARRA (14-IL ĠURNATA, PAKKETT WIEHED)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tyverb 250 mg pilloli miksijin b'rita  
lapatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha lapatinib ditosylate monohydrate, ekwivalenti għal 250 mg lapatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

70 pillola miksija b'rita  
84 pillola miksija b'rita

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu Orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/07/440/001      70 pillola  
EU/1/07/440/003      84 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tyverb 250 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

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

**KARTUNA TA' BARRA (28 ĠURNATA, PAKKETT MULTIPLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tyverb 250 mg pilloli miksijin b'rita  
lapatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha lapatinib ditosylate monohydrate, ekwivalenti għal 250 mg lapatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

140 pillola miksijin b'rita  
Pakkett multiplu: 140 (2 pakketti ta' 70) pillola miksija b'rita.

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu Orali

**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**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/07/440/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tyverb 250 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**KARTUNA TA' BARRA (PAKKETT TA' 14-IL-ĠURNATA, PARTI MINN PAKKETT MULTIPLU TA' 28 ĠURNATA mingħajr kaxxa blu)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tyverb 250 mg pilloli miksijin b'rita  
lapatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha lapatinib ditosylate monohydrate, ekwivalenti għal 250 mg lapatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

70 pillola miksijin b'rita

Jagħmel parti minn pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu Orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.



**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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/07/440/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tyverb 250 mg

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

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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Tyverb 250 mg pilloli  
lapatinib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tyverb 250 mg pilloli miksijin b'rita  
lapatinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha lapatinib ditosylate monohydrate, ekwivalenti għal 250 mg lapatinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

70 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

104 pillola miksija b'rita

140 pillola miksija b'rita

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

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

**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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

|                 |             |
|-----------------|-------------|
| EU/1/07/440/004 | 70 pillola  |
| EU/1/07/440/005 | 140 pillola |
| EU/1/07/440/006 | 84 pillola  |
| EU/1/07/440/007 | 105 pillola |

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

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

**15. ISTRUZZJONIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tyverb 250 mg [kaxxa li tintlewa biss]

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

[kaxxa li tintlewa biss]

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

[kaxxa li tintlewa biss]

PC  
SN  
NN

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Tyverb 250 mg pilloli miksiġin b'rita lapatinib

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'inhu Tyverb u għalxiex jintuża

**Tyverb jintuża biex jikkura ċerti tipi ta' kanċer tas-sider** (*li jesprimu HER2 żejded*) li nfixxu 'l barra mit-tumur oriġinali jew għall-organi oħra (kanċer tas-sider *avanzat* jew *metastatiku*). Huwa jista' jnaqqas jew iwaqqaf iċ-ċelluli tal-kanċer milli jikbru, jew jista' joqtolhom.

Tyverb huwa preskritt biex jittiehed flimkien ma' mediċina oħra kontra l-kanċer.

Tyverb huwa preskritt **flimkien ma' capecitabine**, għall-pazjenti li kienu ħadu kura għall-kanċer *avanzat* jew *metastatiku* tas-sider qabel. Din il-kura ta' qabel għall-kanċer *metastatiku* tas-sider trid tkun inkludiet trastuzumab.

Tyverb huwa preskritt **flimkien ma' trastuzumab**, għal pazjenti li jkollhom kanċer *metastatiku* tas-sider negattiv għar-riċettur tal-ormoni u li fl-imġoddi kienu ħadu kura għal kanċer *avanzat* jew *metastatiku*.

Tyverb huwa preskritt **flimkien ma' inibitur ta' aromatase**, għall-pazjenti b'kanċer *metastatiku* tas-sider sensitiv għall-ormon (kanċer tas-sider li huwa aktar probabbli li jikber fil-preżenza ta' l-ormoni), li ma jkunux maħsuba biex jieħdu kimoterapija.

Tagħrif dwar dawn il-mediċini huwa deskritt f'fuljetti ta' tagħrif għall-pazjent separati. **Staqsi lit-tabib tiegħek** biex jagħtik tagħrif dwar dawn il-mediċini l-oħra.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tyverb

##### Tiħux Tyverb

- Jekk inti allergiku għal lapatinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

## Oqogħod attent hafna b’Tyverb

**It-tabib tiegħek se jghammillek testijiet biex jara li qalbek qed taħdem tajjeb** qabel u waqt il-kura tiegħek b’Tyverb.

**Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi problemi f’qalbek** qabel ma’ tieħu Tyverb.

It-tabib tiegħek għandu jkun jaf ukoll qabel ma tieħu Tyverb:

- jekk għandek marda tal-pulmun
- jekk għandek infjammazzjoni tal-pulmun
- jekk għandek xi **problemi fil-fwied**
- jekk għandek xi **problemi fil-kliewi**
- jekk għandek dijarea (ara sezzjoni 4).

**It-tabib tiegħek jagħmillek testijiet biex jara li l-fwied tiegħek ikun qed jaħdem sew** qabel u waqt il-kura tiegħek b’Tyverb.

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik.

### Reazzjonijiet serji fil-ġilda

Reazzjonijiet serji tal-ġilda ġew osservati b’ Tyverb. Is-sintomi jistgħu jinkludu raxx tal-ġilda, infafet u tqaxxir tal-ġilda.

Għid lit-tabib tiegħek malajr kemm jista’ jkun jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

### Mediċini oħra u Tyverb

**Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra.** Dan jinkludi mediċini mill-hxejjex u mediċini oħra li xrajt mingħajr riċetta.

**Huwa speċjalment importanti li tghid lit-tabib tiegħek** jekk inti qed tieħu jew dan l-aħħar haċt xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Tyverb jew Tyverb jista’ jaffetwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra. Dawn il-mediċini jinkludu xi mediċini fil-gruppi li ġejjin:

- St John’s Wort – estratt mill-hxejjex użat għall-kura tad-**depressjoni**
- erythromycin, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, rifabutin, rifampicin, telithromycin – mediċini użati biex jikkuraw **infezzjonijiet**
- cyclosporine – mediċina użata biex **trażzan is-sistema immuni** per eżempju wara trapjanti ta’ l-organi
- ritonavir, saquinavir – mediċini użati biex jikkuraw l-**HIV**
- phenytoin, carbamazepine – mediċini użati biex jikkuraw **aċċessjonijiet**
- cisapride – mediċina użata biex tikkura ċerti problemi fis-**sistema diġestiva**
- pimozide – mediċina użata biex tikkura ċerti **problemi ta’ saħħa mentali**
- quinidine, digoxin – mediċini li jintużaw biex jikkuraw ċerti **problemi fil-qalb**
- repaglinide – mediċina użata biex tikkura d-**dijabete**
- verapamil – mediċina użata biex tikkura **pressjoni għolja** jew **problemi tal-qalb** (*angina*)
- nefazodone – mediċina użata biex tikkura **depressjoni**
- topotecan, paclitaxel, irinotecan, docetaxel – mediċini użati biex jikkuraw ċerti tipi ta’ **kancer**
- rosuvastatin – mediċina użata biex tikkura livelli **għolja ta’ kolesterol**
- mediċini li jnaqqsu l-aċidità fl-istonku - użati fil-kura ta’ **ulċeri fl-istonku** jew **indigestjoni**

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tieħu, jew dan l-aħħar haċt xi waħda minn dawn.

It-tabib tiegħek se janalizza mill-ġdid l-mediċini li qed tieħu bħalissa biex jiżgura li inti m’intix qed tieħu xi haġa li ma tistax tittiehed flimkien ma’ Tyverb. It-tabib tiegħek jagħtik parir dwar jekk hemmx alternattiva.

## Tyverb ma' ikel u xorb

**Tixrobx meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tinghata kura b'Tyverb. Dan jista' jaffettwa l-mod kif taħdem il-mediċina.**

## Tqala u treddigh

**L-effett ta' Tyverb waqt it-tqala m'huwiex magħruf. Inti m'għandekx tuża Tyverb jekk inti tqila sakemm ma jirrakkomandaxx speċifikament it-tabib tiegħek.**

- **Jekk inti tqila** jew qed tippjana biex toħroġ tqila **għid lit-tabib tiegħek.**
- **Uża metodu sikur ta' kontraċezzjoni** biex tevita li toħroġ tqila waqt li kun qed tiehu Tyverb u għal mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar doża.
- **Jekk toħroġ tqila** waqt kura b'Tyverb, **għid lit-tabib tiegħek.**

M'huwiex magħruf jekk Tyverb jgħaddix fil-halib tas-sider. Treddgħax waqt li tiehu Tyverb u għal mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar doża.

- **Jekk qed tredda'** jew qed tippjana biex tredda', **għid lit-tabib tiegħek.**

**Staqsijiet lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir** qabel tiehu Tyverb jekk m'intix ċerta.

## Sewqan u thaddim ta' magni

Inti responsabbli li tiddeċiedi jekk tistax issuq vettura bil-mutur jew tagħmel biċċa xogħol li għaliha hemm bżonn żieda fil-koncentrazzjoni. Minhabba l-effetti sekondarji li Tyverb jista' jkollu, il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni tista' tkun affettwata. Dawn l-effetti huma deskritti f'sezzjoni 4 'Effetti sekondarji li jista' jkollu'.

## Tyverb fih sodium

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

## 3. Kif għandek tiehu Tyverb

**Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.** Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża xierqa ta' Tyverb skont it-tip ta' kanċer tas-sider li qed jiġi kkurat.

Jekk inti preskritt Tyverb **flimkien ma' capecitabine**, id-doża tas-soltu hija **5 pilloli Tyverb kuljum**, bhala doża waħda.

Jekk inti preskritt Tyverb **flimkien ma' trastuzumab**, id-doża tas-soltu hija **4 pilloli Tyverb kuljum**, bhala doża waħda.

Jekk inti preskritt Tyverb **flimkien ma' inibitur ta' aromatase**, id-doża tas-solti hija **6 pilloli Tyverb kuljum**, bhala doża waħda.

Hu d-doża preskritta kuljum għal kemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar id-doża tal-mediċina l-oħra kontra l-kanċer, u kif għandek teħodha.



## Meta tiehu l-pilloli

- **Ibla' il-pilloli shaħ ma' l-ilma**, waħda wara l-oħra, kuljum fl-istess ħin.
- **Hu Tyverb mill-inqas siegħa qabel jew mill-inqas siegħa wara l-ikel.** Hu Tyverb kuljum fl-istess ħin skont kif tiekoll – per eżempju, dejjem tista' tiehu l-pillola tiegħek siegħa qabel il-kolazzjon.

## Waqt li qed tiehu Tyverb

- Skont l-effetti sekondarji li jkolluk, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda tnaqqis fid-doża jew waqfien temporanju mill-kura.
- It-tabib tiegħek se jagħmillek ukoll testijiet biex jiċċekja il-funzjoni tal-qalb u tal-fwied tiegħek qabel u waqt kura b'Tyverb.

## Jekk tiehu aktar Tyverb milli suppost

Ikkuntattja tabib jew spizjar immedjatament. Jekk inhu possibbli urihom il-pakkett.

## Jekk tinsa' tiehu Tyverb

**M'għandekx tiehu doża doppja** biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Semplicement hu doża li jmiss fil-ħin skedat.

## 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Reazzjoni allergika** severa hija effett sekondarju rari (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000) u tista' jiżviluppa malajr ħafna.

Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- raxx fil-ġilda (li jinkludi ħakk, raxx imqabbeż)
- tisfir mhux tas-soltu u diffikulta' fin-nifs
- nefha fil-kpiepel ta' l-għajnejn, xofftejn jew ilsien
- uġiġħ fil-muskoli jew ġogi
- kollass u dalma totali

**Għid lit-tabib mill-ewwel** jekk ikolluk xi wieħed minn dawn is-sintomi. Tieħux aktar pilloli.

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

- **Dijarea** (li tista' tagħmlek deidratat/a u twassal għal kumplikazzjonijiet aktar severi)  
**Għid lit-tabib tiegħek immedjatament mal-ewwel sinjal ta' dijarea (ippurgar maħlul), għax huwa importanti li din tiġi kkurata minnufih. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament ukoll jekk id-dijarea tiegħek taggrava. Hemm aktar pariri dwar kif tnaqqas ir-riskju ta' dijarea fl-aħħar ta' sezzjoni 4.**
- raxx, ġilda xotta, ħakk  
**Għid lit-tabib tiegħek jekk ikolluk raxx fil-ġilda. Hemm aktar pariri dwar kif tnaqqas ir-riskju ta' raxx fil-ġilda fl-aħħar ta' sezzjoni 4.**

## Effetti sekondarji oħra komuni hafna

- telf t'aptit
- thossok imdardar/imdardra (nawsja)
- tirremetti (tivvomta)
- raxx
- gheja, thossok debboli
- indigistjoni
- stitikezza
- feriti fil-halq/ulceri fil-halq
- ugiġh fl-istonku
- problema biex torqod
- ugiġh fid-dahar
- ugiġh fl-idejn u s-saqajn
- ugiġh fil-ġogi jew fid-dahar
- reazzjoni fil-ġilda fil-paliet ta' l-idejn u s-saqajn (inkluż tingiż, tnefnim, ugiġh, nefha jew ħmura)
- sogħla, qtugħ ta' nifs
- ugiġh ta' ras
- fsada mill-immieher
- fwawar
- telf ta' xahar jew ix-xahar jehfief b'mod mhux tas-soltu

**Ghid lit-tabib tiegħek** jekk xi wiehed minn dawn l-effetti jaggrava jew idejpek.

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

- effett fuq kif taħdem qalbek

F'hafna każijiet, l-effett fuq qalbek ma jikkawżalekx sintomi. Jekk tesperjenza xi sintomi assoċjati ma' dan l-effett sekondarju, dawn jistgħu jinkludu l-aktar taħbit irregolari tal-qalb u qtigħ ta' nifs.

- problemi fil-fwied, li jistgħu jikkawżaw ħakk, sfura fl-ghajnejn jew il-ġilda (suffejra), jew awrina skura jew ugiġh jew dwejjaq fuq in-naħa tal-lemin u ta' fuq ta' l-istonku
- disturbi fid-dwiefer – bħal infezzjoni b'ugigħ u nefha tal-epidermi
- ġilda maqsuma (qsim fil-fond fil-ġilda jew ġilda mxaqqa)

**Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi sintomi minn dawn.**

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

- infjammazzjoni tal-pulmun ikkaġunata mill-kura, li tista' tikkawża qtugħ ta' nifs jew sogħla  
**Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.**

Effetti sekondarji oħra mhux komuni jinkludu:

- riżultati tat-testijiet tad-demem li juru tibdil fil-funzjoni tal-fwied (ġeneralment ħafif u temporanju)

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

- reazzjonijiet allergiċi severi (ara l-bidu ta' sezzjoni 4)

**Il-frekwenza ta' xi effetti sekondarji mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):**

- taħbit tal-qalb irregolari (bidla fl-attività elettrika tal-qalb)
- reazzjoni severa tal-ġilda li tista' tinkludi: raxx, ġilda ħamra, infafet fuq ix-xufftejn, għajnejn jew ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni jew xi kombinazzjoni ta' dawn
- pressjoni għolja arterjali pulmonary (żieda fil-pressjoni tad-demem fl-arterji (kanali tad-demem) tal-pulmun)

**Jekk ikollok effetti sekondarji oħra**

**Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk tinnotta xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett.

**Tnaqqis tar-riskju ta' dijarea u ta' raxx fil-ġilda**

**Tyverb jista' jikkawża dijarea severa**

Jekk tbatu minn dijarea waqt li qed tiegħu Tyverb:

- ixrob ħafna fluwidi (8 sa 10 tazzi kuljum), bħall-ilma, xarbiet tal-isports jew likwidi ċari oħrajn
- kul ikel bi ftit xaħam u b'ħafna proteini minflok ikel xaħmi jew pikkanti
- kul ħxejjex imsajrin minflok ħxejjex nejja u neħhi l-qoxra mill-frott qabel tiekol
- evità ħalib u prodotti mill-ħalib (inklużi l-ġelat)
- evità supplimenti mill-ħxejjex (uħud jistgħu jikkawżaw dijarea).

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk id-dijarea tiegħek tkompli.

**Tyverb jista' jikkawża raxx fil-ġilda**

It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-ġilda tiegħek qabel u waqt il-kura.

Għall-kura ta' ġilda sensitiva:

- inħasel b'likwidu mingħajr sapun
- uża prodotti tas-sbuħija mingħajr fwieħa u ipoallergeniċi
- uża prodott li jipproteġi l-ġilda mix-xemx (Fattur ta' Protezzjoni mix-Xemx [SPF] ta' 30 jew ogħla).

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk ikollok raxx fil-ġilda.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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 Tyverb

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja jew il-flixxkun u l-kartuna.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Tyverb

- Is-sustanza attiva f'Tyverb hi lapatinib. Kull pillola miksija b'rita fiha lapatinib ditosylate monohydrate, ekwivalenti għal 250 mg lapatinib.
- Is-sustanzi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, povidone (K30), sodium starch glycolate (Type A), magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol (400), polysorbate 80, iron oxide yellow (E172), u iron oxide red (E172).

### Kif jidher Tyverb u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita Tyverb huma ovali, konvessi fuq iż-żewġ naħat, sofor miksijin b'rita b' 'GS XJG' immarkata fuq naħa waħda.

Tyverb jigi jew f'pakketti li jkun fihom il-folji jew inkella fi fliexken.

### Pakketti li fihom il-folji

Kull pakkett Tyverb fih 70 jew 84 pillola f'folji ta' l-aluminju ta' 10 jew 12-il pilloli l-waħda. Kull folja fiha toqob minn naħa s'oħra u tista' tinqasam f'żewġ folji b'5 jew 6 pilloli f'kull waħda, skont id-daqs tal-pakkett.

Tyverb jinstab ukoll f'pakketti multipli li fihom 140 pillola magħmulin minn żewġ pakketti, li kull wieħed minnhom fih 70 pillola.

### Fliexken

Tyverb jigi wkoll fi fliexken tal-plastik li fihom 70, 84, 105 jew 140 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**Manifattur**

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Spanja

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Il-Ġermanja

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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