ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tarceva 25 mg
Pillola miksija b'rita li fiha 25 mg erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita
Pilloli bojod għal safranin, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b' 'Tarceva 25' u logo stampati bl-isfar kannellin fuq naħa waħda.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (NSCLC):
Tarceva huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' manteniment f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira avanzat lokalment jew metastatiku b'marda stabbli wara 4 ċikli ta' kimoterapija preferita standàrd ibbażata fuq platinum.

Tarceva huwa indikat ukoll għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira avvanzat lokalment jew metastatiku, wara li falla imqar kors wieħed minn qabel ta' kimoterapija.

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

F'pazjenti b'tumur negattivi għal EGFR 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 sessjoni 4.2 u 5.1).

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

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira:
Id-doża rrakkomandata ta' Tarceva hija ta' 150 mg mogħtija ta' l-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel.

Kanċer tal-frixa:
Id-doża rrakkomandata ta' Tarceva hija ta' 100 mg mogħtija ta' l-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 jiżvilluppawx raxx fl-ewwel 4 – 8 ġimgħat ta' kura, aktar kura b'Tarceva għandha tiġi assessjata mill-ġdid (ara sessjoni 5.1).

Meta jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża, naqqas 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 modulaturi ta' CYP3A4 jista' jinħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied: Erlotinib jiġi eliminat permezz ta' metaboliżmu 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 għandha tiġi kkunsidrata jekk iseħħu reazzjonijiet avversi severi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib ma kienux studjati f'pażjenti 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 bi problemi tal-kliewi (konċentrazzjoni tal-krejatinina fis-serum >1.5 drabi l-għola livell normali). Skond data farmakokinetika, ma jidhirx li hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif għal moderat renali (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Tarceva f'pazjenti b' indeboliment sever renali mhux irrakkomandat.

Użu fit-tfal: Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib ma kienux studjati f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena. L-użu ta' Tarceva f'pażjenti tfal mhux irrakkomandat.

Dawk li jpejpu: It-tipjip ta' sigaretti ntwera 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. L-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' doża ogħla mid-dożi rrakkomandati tal-bidu ma kienux stabbiliti f'pazjenti li jkomplu jpejpu s-sigaretti (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). Għalhekk dawk li bħalissa qed ipejpu għandhom jiġu rrakkomandati biex jieqfu mit-tipjip, peress li l-konċentrazzjonijiet ta' erlotinib fil-plażma f'dawk li jpejpu huma mnaqqsa meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva qawwija għal erlotinib jew għal xi sustanzi mhux attivi.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' erlotinib filwaqt li inibituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jwasslu għal tossiċità miżjuda. Kura flimkien ma' dawn it-tipi ta' aġenti trid tiġi evitata (ara sezzjoni 4.5).
Pażjenti li bħalissa jpejpu għandhom jiġu avżati sabiex jiefqu jpejpu, minħabba li l-konċetrazzjonijiet fil-plażma ta' erlotinib f'pazjenti li jpejpu huma mnaqqsa meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux. L-ammont ta' tnaqqis huwa probabbli li jkun klinikament sinnifikanti (ara sezzjoni 4.5).

Każijiet ta' episodji li jixbħu lill-marda interstizjali tal-pulmun (ILD), inkluż imwiet, ġew irrapurtati 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 avvanzati oħra. Fl-istudju kruċjali BR.21 f'NSCLC, l-inċidenża ta' ILD (0.8%) kien l-istess kemm fil-grupp plaċebo kif ukoll dak ta' Tarceva. 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 ikkurat bil-plaċebo flimkien ma' gemcitabine. L-inċidenża totali f'pazjenti kkurati b'Tarceva mill-istudji kollha (inkluż studji mhux kontrollati u studji b'kimoterapija fl-istess ħin) hija ta' madwar 0.6 % meta mqabbel ma' 0.2 % f'pazjenti fuq il-plaċebo. Dijanjosi rrappurtati f'pazjenti ssuspettati li għandhom episodji jixbħu lil ILD jinkudu pulmonite, pulmonite tar-radjazzjoni, pulmonite ta' l-ipersensittività,

pulmonite ta' l-interstizju, mard tal-interstizju tal-pulmun, bronkolité obliterattiva, fibrosi pulmonari, Sindromu ta' Diffikultà Respiratorja Akuta (ARDS), alveolite u nfiltrazzjoni fil-pulmun. Is-sintomi bdew minn ftit ġranet sa diversi xhur wara li nbdiet il-kura b'Tarceva. Fatturi li jikkonfondu jew jikkontribixxu bħal kimoterapija fl-istess ħin jew minn qabel, radjuterapija minn qabel, mard tal-parenkima tal-pulmun ġà eżistenti, mard metastatiku tal-pulmun, jew infezzjonijiet tal-pulmon, kienu frekwenti.

F'pazjenti li żviluppaw bidu akut ta' sintomi pulmonari bla spjegazzjoni ġodda u/jew progressivi, bħal qtugħ ta' nifs, sogħla u deni, il-kura 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 jiżvilluppaw tossiċità tixbaħ lil ILD. Jekk ILD hija ddijanjostikata, Tarceva għandu jitwaqqaf u kura xierqa tinbeda skond il-bżonn (ara sezzjoni 4.8).

Dijarea seħħet f'madwar 50 % tal-pazjenti fuq Tarceva u dijarea moderata jew qawwija għandha tiġi kkurata b' e.ż. 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 remettar assoċjat ma' deidrazzjoni, kura b'Tarceva trid titwaqqaf u miżuri xierqa jittieħdu għall-kura tad- deidrazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti rari ta' ipokalemja 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 ħin 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 (mediċini li jittieħdu fl-istess waqt, sintomi jew mard jew kondizzjonijiet oħra li jippredisponu inkluż età avvanzata), kura b'Tarceva trid titwaqqaf u miżuri xierqa għandhom jittieħdu 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.

Każijiet rari ta' insuffiċjenza tal-fwied (inkluż imwiet) kienu rrappurtati waqt l-użu ta' Tarceva. Fatturi li jaggravaw inkludew mard tal-fwied eżistenti minn qabel jew l-użu fl-istess waqt ta' medikazzjonijiet epatotossiċi. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat ittestjar perjodiku tal-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 severatal-fwied.

Pazjenti li qed jirċievu Tarceva huma f'riskju akbar li jiżviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali, li kienet osservata b'mod mhux komuni. Pazjenti li qed jirċievu fl-istess waqt sustanzi anti-anġjoġeniċi, kortikosterojdi, 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).

Kienu rrapportati kundizzjonijiet bullużi, bl-infafet jew 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 bullużi, bl-infafet jew bil-qxur.

Waqt l-użu ta' Tarceva kienu rrapportati każijiet rari ħafna ta' perforazzjoni jew ulċerazzjoni tal-korneja. Disturbi tal-għajnejn oħra inkluż tkabbir mhux normali tax-xagħar ta' l-għajnejn, keratokonġuntivite sikka jew keratite kienu osservati waqt kura b'Tarceva u dawn jistgħu jkunu fatturi potenzjali ta' riskju għal perforazzjoni/ulċerazzjoni tal-korneja. Terapija b'Tarceva għandha tiġi interrotta jew imwaqqfa jekk il-pazjenti jkollhom disturbi akuti/li rkadaw fl-għajnejn bħal uġigħ fl-għajn (ara sezzjoni 4.8).

Il-pilloli fihom lattosju u għalhekk m'għandhomx jingħataw lill-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattosju, nuqqas ta' Lapp lactase jew tnaqqis ta' l-assorbiment ta' glukosju-gallatosju.
Erlotinib huwa kkaratterizzat b'nuqqas fis-solubilità f'pH aktar minn 5. Mediċini li jbiddlu l-pH tal-parti ta' fuq ta' l-apparat GI bħal inibituri tal-pompi tal-protoni, antagonisti ta' H2 u antaċidi, jistgħu

jbiddlu s-solubilità ta' erlotinib u għalhekk il-biodisponibiltà tiegħu. Żieda fid-doża ta' Tarceva meta mogħtija flimkien ma' dawn is-sustanzi x'aktarx li ma tikkumpensax 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' H2 u antaċidi mhumiex magħrufa; iżda, biodisponibiltà mnaqqsa 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 jittieħdu mill-anqas 4 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' kuljum ta' Tarceva.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru biss fl-adulti.

Elotinib 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'saħħita ta' CYP1A1 mhix magħrufa minħabba d-dehra limitata ħafna ta' CYP1A1 fit-tessut uman.

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

Kura minn qabel jew għotja fl-istess ħin ta' tarceva ma bidlux it-tneħħija tas-substrati prototipiċi ta' CYP3A4, midazolam u erythromycin, iżda dehru li jnaqqsu il-biodisponibiltà orali ta' midazolam b'sa 24%. Fi studju kliniku ieħor, erlotinib intwera li ma affettwax il-farmakokinetika ta' paclitaxel, susbtrat ta' CYP3A4/2C8, mogħti fl-istess ħin. Għalhekk, interazzjonijiet sinifikanti mat-tneħħija ta' substrati oħra ta' CYP3A4 huma improbabbli.

L-inibizzjoni ta' glukuronidazzjoni tista' tikkawża interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li huma substrati ta' UGT1A1 u jitneħħew esklusivament permeżż ta' dan il-passaġġ. Pazjenti b'ammont żgħir ta' UGT1A1 jew mard ġenetiku ta' glukuronidazzjoni (e.ż. 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-tneħħija metabolika ta' erlotinib. Interazzjonijiet potenzjali jistgħu jseħħu ma' sustanzi attivi li jiġu metabolizzati minn, jew huma inibituri jew indutturi ta' dawn l-enżimi.

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 e.ż. 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-konċetrazzjoni 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-għotja 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-għotja 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 mnaqqsa tistà tiġri wkoll b'indutturi oħra e.ż. phenytoin, carbamazepine, barbiturates jew St. Johns Wort (*hypericum perforatum*). L-użu ta' dawn is-sustanzi attivi ma' erlotinib trid issir b'attenzjoni. Kura alternattiva, mingħajr attività qawwija li tinduċi CYP3A4, trid tiġi kkunsidrata meta possibli.

Żieda fl-International Normalized Ratio (INR), u episodji ta' fsada inkluż fsada gastro-intestinali ġew irrappurtati fi studji kliniċi, wħud assoċjati ma' l-għotja flimkien ta' warfarin (ara sezzjoni 4.8) u wħud ma' l-għotja flimkien ta' NSAID. Pazjenti li qed jieħdu warfarin jew anitkowagulaturi oħra ġejjin minn coumarin għandhom jiġu sorveljati regolarment għal tibdil fil-ħin prothrombin jew INR.

Ir-riżultati ta' studju ta' interazzjoni farmakokinetika indikaw tnaqqis sinnifikanti ta' 2.8-, 1.5-, u 9-drabi AUC_{inf}, C_{max} u konċenrazzjoni tal-plażma f'24 siegħa, rispettivament, wara l-għotja ta' Tarceva f'pazjenti li jpejpu meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, pazjenti li għadhom ipejpu għandhom jiġu mħeġġa biex jieqfu jpejpu malajr kemm jista' jkun qabel ma jibdew kura b'Tarceva, minħabba li l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' erlotinib jonqsu jekk ma jifqux. L-effett kliniku ta' tnaqqis fl-espożizzjoni għadu ma ġiex assessjat formalment iżda huwa probabbli li huwa klinikament sinnifikanti.

Erlotinib huwa substrat tat-trasportatur tas-sustanza attiva ta' P-glycoprotein. L-ġħotja 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 ġietx stabbilita. F'dawn iċ-ċirkostanżi jrid ikun hemm kawtela.

Erlotinib huwa kkaratterizzat minn tnaqqis fis-solubilità f'pH ta' aktar minn 5. Mediċini li jbiddlu l-pH tal-parti ta' fuq tas-sistema gastro-intestinali jistgħu jbiddlu s-solubilità ta' erlotinib u b'hekk il-bijodisponibiltà tiegħu. L-għotja flimkien ta' erlotinib ma' omeprazole, inibitur tal-pompi tal-protoni (PPI), naqqsu l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjoni massima [C_{max}] b' 46 % u 61 %, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda tibdil f'T_{max} jew fil-*half-life*. L-għoti ta' Tarceva flimkien ma' 300 mg ranitidine, antagonist tar-riċettur H2, jnaqqas l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjonijiet massimi [C_{max}] 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 waħdu, sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara ranitidine 150 mg b.i.d., l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjonijiet massimi [C_{max}] naqsu biss bi 15% u 17%, rispettivament. L-effett ta' antaċidi fuq l-assorbiment ta' erlotinib ma ġewx investigati iżda l-assorbiment jista' jiġi mnaqqas, u b'hekk iwassal għall-livelli aktar baxxi fil-plażma. Bħala sommarju, it-taħlita ta' erlotinib ma' inbituri tal-pompi tal-protoni għandha tiġi evitata. Waqt kura b'Tarceva, jekk l-użu ta' antaċidi huwa kkunsidrat bħala neċessarju, għandhom jittieħdu mill-anqas 4 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' kuljum ta' Tarceva. Jekk jiġi kkunsidrat l-użu ta' ranitidine, dan għandu jintuża waħdu; i.e. Tarceva għandu jittieħed ta' l-inqas sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara d-dożaġġ ta' ranitidine.

Fi studju ta' fażi 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 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_{0-48} 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-famakokinetika ta' erlotinib.

Capecitabine jista’ jżid il-konċentrazzjonijiet ta’ erlotinib. Meta erlotinib ingħata flimkien ma’ capecitabine, kien hemm żieda statistikament sinifikanti fl-AUC ta’ erlotinib u żieda żgħira f’C_{max} meta mqabbel mal-valuri osservati fi studju ieħor fejn erlotinib ingħata bħala aġent waħdu. Ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti ta’ erlotinib fuq il-farmakokinetika ta’ capecitabine.

4.6 Tqala u treddigħ

Ma sarux studji b’erlotinib f’nisa tqal. Studji fuq l-animali urew xi tossiċitá fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista’ jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati sabiex jevitaw tqala waqt kura b’Tarceva. Għandhom jintużaw mezzi ta’ kontraċezzjoni effettivi waqt il-kura, u għal ta’ l-inqas ġimagħtejn wara li tintemm il-kura. Il-kura f’nisa tqal għandha titkompla biss jekk il-benefiċċju potenzjali għall-omm huwa akbar mir-riskji għall-fetu.

Mhux magħruf jekk erlotinib jintremiex fil-ħalib uman. Minħabba il-ħsara potenzjali lit-tarbija, l-ommijiet għandhom jiġu avżati biex ma jreddgħux waqt li qed jieħdu Tarceva.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (Tarceva mgħoti bħala monoterapija):

Fi studju randomized u double-blind (BR.21; Tarceva mogħti bħala terapija tat-tieni preferenza), raxx (75 %) u dijarea (54 %) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) komuni li ġew irrapportati. Ħafna kienu Grad 1/2 fis-severità u kienu kkontrollati mingħajr l-ebda intervent. Raxx u dijarea ta’ Grad 3/4 seħħew f’9 % u 6 %, rispettivament tal-pazjenti kkurati b’Tarceva u f’kull każ kien hemm 1 % tal-pazjenti li waqqfu l-istudju minħabba f’dan. Tnaqqis fid-doża minħabba raxx u dijarea kienet meħtieġa għal 6 % u 1 % tal-pazjenti, rispettivament. Fi studju BR.21, il-ħin medjan sakemm deher ir-raxx kien ta’ tmint ijiem, u il-ħin medjan sakemm deheret id-dijarrea kien ta’ 12-il ġurnata.

Ġeneralment, ir-raxx jidher bħala raxx ħafif jew moderat b’eritema u b’infafet u ponot, li jista’ jseħħ jew jirkada f’postijiet esposti għax-xemx. Għall-pazjenti li huma esposti għax-xemx, jista’ jkun irrakkomandat ilbies ta’ protezzjoni, u/jew użu ta’ krema ta’ protezzjoni mix-xemx (eż. li fiha minerali).

Effetti avversi li seħħew aktar ta’ spiss (≥3 %) f’pazjenti kkurati b’Tarceva milli dawk fil-grupp plaċebo fl-istudju pivotal BR.21, u f’minn ta’ l-inqas 10 % tal-pazjenti fil-grupp b’Tarceva, huma miġbura skond il-Grad National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) f’ Tabella 1.

Tabella 1: ADRs komuni ħafna fl-istudju BR.21

	Erlotinib N = 485			**Plaċebo N = 242**		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu Ippreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Total ta’ pazjenti b’kull AE	99	40	22	96	36	22
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet						
Infezzjoni*	24	4	0	15	2	0

	Erlotinib N = 485			Plaċebo N = 242		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu Ippreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Anoreksja	52	8	1	38	5	<1
Disturbi fl-għajnejn						
Konġuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonġuntivite sikka	12	0	0	3	0	0
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali						
Qtugħ ta' nifs	41	17	11	35	15	11
Sogħla	33	4	0	29	2	0
Disturbi Gastro-intestinali						
Dijarea**	54	6	<1	18	<1	0
Nawsja	33	3	0	24	2	0
Rimettar	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Uġigħ addominali	11	2	<1	7	1	<1
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda						
Raxx***	75	8	<1	17	0	0
Ħakk	13	<1	0	5	0	0
Ġilda xotta	12	0	0	4	0	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Għeja	52	14	4	45	16	4

* Infezzjonijiet severi, bi jew bla newtropenja, inkludew pnewmonja, sepsi u ċellulite.
** Tista' twassal għal deidrazzjoni, ipokalimja u insuffiċjenza renali.
*** Raxx inkluda dermatite acneiform.

Fi studju ieħor double-blind, randomized u kkontrollat bil-plaċebo ta' Fażi III, BO18192 (SATURN); Tarceva ingħata bħala manteniment wara kimoterapija preferita. SATURN twettaq fuq 889 pazjent b'NSCLC avanzat, rikorrenti jew metastatiku wara kimoterapija preferita standàrd ibbażata fuq platinum, ma kienux identifikati sinjali ta' sigurtà ġodda.

L-aktar ADRs frekwenti osservati f'pazjenti kkurati b'Tarceva fi studju BO18192 kienu raxx u dijarea (kull Grad 49% u 20%, rispettivament), li fil-biċċa l-kbira kienu ta' Grad 1/2 fis-severità tagħhom u maniġġabbli mingħajr l-ebda intervent. Raxx u dijarea ta' Grad 3 seħħew f'6% u fi 2% tal-pazjenti rispettivament. Ma kienux osservati raxx u dijarea ta' Grad 4. Raxx u dijarea wasslu għal waqfien ta' Tarceva f'1% u <1% tal-pazjenti, rispettivament. Kienet meħtieġa modifikazzjoni fid-doża (waqfien jew tnaqqis) minħabba raxx u dijarea fi 8.3% u fi 3% tal-pazjenti, rispettivament.

Kanċer tal-frixa (Tarceva mgħoti flimkien ma' gemcitabine):

Fl-istudju pivitali 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. Fil-grupp ta' Tarceva flimkien ma' gemcitabine, raxx ta' Grad 3/4, u dijarea, kienu rrappurtati f'5 % tal-pazjenti. Il-ħin medjan sakemm deheru raxx u dijarrea kien ta' għaxart ijiem u ħmistax-il ġurnata rispettivament. Fi 2 % tal-pazjenti, raxx u dijarrea t-tnejn irriżultaw fi tnaqqis fid-doża, u irriżultaw f'waqfien ta' l-istudju f'1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Tarceva flimkien ma' gemcitabine.

Fl-istudju pivitali PA.3, effetti avversi li seħħew aktar ta' spiss (≥3 %) f'pazjenti kkurati b'Tarceva 100 mg flimkien ma' gemcitabine milli fil-grupp ikkurati bi plaċebo flimkien ma' gemcitabine, u li seħħew f'minn ta' l-anqas 10 % tal-pazjenti fil-grupp b'Tarceva 100 mg flimkien ma' gemcitabine, huma miġbura skond il-Grad National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) f' Tabella 2.

Tabella 2: ADRs komuni ħafna fl-istudju PA.3 (100 mg ko-orti)

	Erlotinib N = 259			**Plaċebo N = 256**		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu ppreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Total ta' pazjenti b'kull AE	99	48	22	97	48	16
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet						
Infezzjoni*	31	3	<1	24	6	<1
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Tnaqqis fil-piż	39	2	0	29	<1	0
Disturbi psikjatriċi						
Depressjoni	19	2	0	14	<1	0
Disturbi fis-sistema nervusa						
Uġigħ ta' ras	15	<1	0	10	0	0
Newropatija	13	1	<1	10	<1	0
Disturbi respiratoriu, toraċiċi u medjastinali						
Sogħla	16	0	0	11	0	0
Disturbi gastro-intestinali						
Dijarea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsja	17	<1	0	13	<1	0
Gass fl-istonku	13	0	0	9	<1	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda						
Raxx***	69	5	0	30	1	0
Alopeċja	14	0	0	11	0	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Deni	36	3	0	30	4	0
Għeja	73	14	2	70	13	2
Tertir	12	0	0	9	0	0

* Infezzjonijiet severi, bi jew bla newtropenja, inkludew pulmonite, sepsi, u ċellulite.
** Tista' twassal għal deidrazzjoni, ipokalimja u insuffiċjenza renali.
*** Raxx inkluda dermatite acneiform.

Osservazzjonijiet Oħra:

Evalwazzjoni ta' sigurtà ta' Tarceva hija bbażata fuq riżultati minn aktar minn 1200 pazjent ikkurat b'ta' l-inqas doża waħda ta' 150 mg ta' Tarceva bħala monoterapija u aktar minn 300 pazjent li ngħataw Tarceva 100 jew 150 mg flimkien ma' gemcitabine.

Dawn it-termini li ġejjin qed jintużaw sabiex l-effetti mhux mixtieqa jitniżżlu skond il-frekwenza: komuni ħafna (>1/10); komuni(>1/100, <1/10); mhux komuni (>1/1000, <1/100); Rari (>1/10000, <1/1000); rari ħafna (<1/10,000) inkluż rapporti iżolati.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati f'pazjenti li ngħataw Tarceva waħdu u f'pazjenti li ngħataw Tarceva flimkien ma' kimoterapija.
ADRs komuni ħafna huma ppreżentati f'Tabelli 1 u 2, ADRs f'kategoriji ta' frekwenzi oħra huma miġbura taħt.

Disturbi Gastro-intestinali:
Komuni: Fsada gastro-intestinali. Fi studji kliniċi, uħud mill-każijiet ġew assoċjati ma' l-għotja fl-istess ħin ta' warfarin (ara sezzjoni 4.5) u xi wħud ma' l-għotja fl-istess ħin ta' NSAID.
Mhux komuni: Perforazzjoni gastro-intestinali.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda:
Komuni: Alopeċja.
Komuni (f'PA.3): Ġilda xotta.
Komuni: Paronikja.
Mhux komuni: Xagħar eċċessiv, tibdil fix-xagħar tal-ħuġbejn u dwiefer fraġili u laxki.
Mhux komuni: Reazzjonijiet ħfief tal-ġilda bħal iperpigmentazzjoni.
Rari ħafna: Każijiet li jissuġġerixxu s-sindrome Stevens-Johnson/Nekroliżi epidermali tossika, li f'xi każijiet kienu fatali.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:
Komuni ħafna (f'PA.3)
Komuni (f'BR.21): Anormalità fit-test tal-funzjoni tal-fwied (inkluż żieda f'alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], bilirubina). Dawn kienu ħafna drabi ħfief jew modetati fis-severità, temporanji jew assoċjati ma' metastasi fil-fwied.
Rari: Każijiet rari ta' insuffiċjenza renali (inkluż imwiet) ġew irrappurtati waqt l-użu ta' Tarceva. Fatturi li aggravaw inkludew mard tal-fwied eżistenti minn qabel jew medikazzjonijiet epatotossiċi fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fl-għajnejn:
Komuni: Keratite.
Komuni: Konġuntivite fi studju PA.3.
Mhux komuni Bidliet fix-xagħar ta' l-għajnejn (inkluż xagħar ta' l-għajnejn li jikbru l-ġewwa, tkabbir jew tħaxxin eċċessiv tax-xagħar ta' l-għajnejn).
Rari ħafna: Ulċeri u perforazzjoni tal-korneja.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinjali:
Komuni: Epistassi
Mhux komuni: Marda ta' l-interstizju tal-pulmun (ILD) serja, inkluż mwiet, f'pazjenti li rċevew Tarceva bħala kura għal NSCLC jew tumuri solidi avvanzati oħra (ara sezzjoni 4.4).

4.9 Doża eċċessiva

Dożi singoli mill-ħalq ta' Tarceva sa' 1000 mg ta' erlotinib f'soġġetti f'saħħithom, u sa' 1600 mg f'pazjenti bil-kanċer kienu ttollerati. Dożi ripetuti darbtejn kuljum ta' 200 mg f'soġġetti f'saħħithom kienu ttollerati ftit li xejn wara biss ftit ġranet ta' dożaġġ. Ibbażat fuq tgħarif minn dawn l-istudji, effetti avversi serji bħal dijarea, raxx u possibilment żieda fl-attività ta' aminotransferases tal-fwied jistgħu jseħħu b'dożi aktar mid-doża rrakkomandata. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, Tarceva għandu jitwaqqaf u tinbeda kura sintomatika.

5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: agent antinejoplastiku, Kodiċi ATC: L01XE03

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

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

Manteniment wara kimoterapija preferita:
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva bħala manteniment wara kimoterapija preferita għal NSCLC kienu murija fi prova randomized, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo (BO18192, SATURN). Dan l-istudju twettaq fuq 889 pazjent b'NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li m'għamlux progress wara 4 ċikli ta' kimoterapija doublet ibbażata fuq platinum. Il-pazjenti kienu randomized 1:1 biex jirċievu Tarceva 150 mg jew plaċebo mill-ħalq darba kuljum sal-progressjoni tal-marda. Il-mira primarja ta' l-istudju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) fil-pazjenti kollha u f'pazjenti b'tumur pożittiv għal EGFR IHC. 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.

- Riżultati tal-popolazzjoni ITT:
L-analiżi primarja ta' PFS fil-pazjenti kollha (n=889) uriet proporzjon ta' periklu (HR) għall-PFS ta' 0.71 (95 % CI, 0.62 sa 0.82; p<0.0001) fil-grupp ta' Tarceva mqabbel mal-grupp tal-plaċebo. PFS medja kienet ta' 22.4 ġimgħat fil-grupp ta' Tarceva mqabbel ma' 16.0-il ġimgħa fil-grupp tal-plaċebo. Ir-riżultati ta' PFS kienu kkonfermati minn analiżi indipendenti ta' l-iskans. Dejta dwar il-kwalità ta' ħajja ma ssuġġerietx effett ta' ħsara kkawżat minn erlotinib meta mqabbel mal-plaċebo.

Kienet osservata PFS HR ta' 0.69 (95% CI, 0.58 sa 0.82; p < 0.0001) fil-popolazzjoni ko-primarja ta' pazjenti b'tumuri pożittivi għal EGFR IHC (n=621). Il-PFS medja kienet ta' 22.8 ġimgħat fil-grupp ta' Tarceva (firxa 0.1 sa 78.9 ġimgħat) imqabbel ma' 16.2 ġimgħat fil-grupp tal-plaċebo (firxa 0.1 sa 88.1 ġimgħa). Ir-rata ta' sopravivenza mingħajr progressjoni wara 6 xhur kienet ta' 27% u 16%, rispettivament għal Tarceva u plaċebo.

Rigward il-mira sekondarja ta' sopravivenza globali, HR kien ta' 0.81 (95% CI, 0.70 sa 0.95; p=0.0088). Is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 12.0-il xahar fil-grupp ta' Tarceva kontra 11.0-il xahar fil-grupp ta' plaċebo.

Pazjenti b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR kellhom l-akbar benefiċċju (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % CI, 0.04 sa 0.25; p<0.0001). F'pazjenti b'tumuri EGFR tat-tip salvaġġ (n=388), l-HR ta' PFS kien ta' 0.78 (95% CI, 0.63 sa 0.96; p=0.0185) u l-HR tas-sopravivenza globali kien ta' 0.77 (95% CI, 0.61 sa 0.97; p=0.0243).

- Pazjenti b'Marda Stabbli wara l-kimoterapija:
Pazjenti b'marda stabbli (SD) (n= 487) kellhom PFS HR ta' 0.68 (95% CI, 0.56 sa 0.83; p<0.0001; medjan ta' 12.1 ġimgħa fil-grupp ta' Tarceva u 11.3 ġimgħat fil-grupp tal-plaċebo) u HR ta' sopravivienza globali ta' 0.72 (95% CI, 0.59 sa 0.89; p= 0.0019; medjan ta' 11.9 xhur fil-grupp ta' Tarceva u 9.6 xhur fil-grupp tal-plaċebo).

L-effett fuq is-sopravivenza globali kien eżaminat fis-sottogruppi differenti ta' pazjenti b'SD li kienu qed jirċievu Tarceva. Dan ma wera l-ebda differenza kwalitattiva maġġuri bejn pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi (HR 0.67, 95% CI, 0.48-0.92) u dawk b'karċinoma taċ-ċelluli mhux skwamużi (HR 0.76, 95% CI 0.59-1.00) u bejn pazjenti b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR (HR 0.48, 95% 0.14-1.62) u dawk mingħajr mutazzjonijiet li jattivaw EGFR (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

Kura wara falliment ta' mill-inqas kors wieħed ta' kimoterapija minn qabel:
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva bħala terapija tat-tieni/ tielet preferenza intweriet fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo (BR.21), f'731 pazjent b'NSCLC lokalment avvanzat jew li mmetastatizza wara falliment ta' minn ta' l-inqas kors wieħed ta' kimoterapija. L-pazjenti kienu magħżula bl-addoċċ 2:1 biex jingħataw Tarceva 150 mg jew plaċebo mill-ħalq darba kuljum. L-miri ta' l-istudju inkludew sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr żvilupp (PFS), rata ta' rispons, tul tar-rispons, żmien sakemm is-sintomi relatati mal-kanċer tal-pulmun (sogħla, qtugħ ta' nifs u uġigħ) jiddeterjoraw, u sikurtà. L-mira Primarja kienet 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 disgħin fil-mija u 92 % tal-pazjenti kollha fil-gruppi b'Tarceva u plaċebo, rispettivament, kienu rċevew minn qabel kors li kien fih platinum u 36 % u 37 % tal-pazjenti kollha, rispettivament, ingħataw kura minn qabel b'taxane.

Il-hazard ratio (HR) aġġustat għall-imwiet fil-grupp b' Tarceva relattiv għall-grupp plaċebo 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-plaċebo, 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-plaċebo (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, CI 0.6-1.0) jew 0-1 (HR = 0.73, 0.6-0.9), rġiel (HR = 0.76, CI 0.6-0.9) jew pazjenti nisa (HR = 0.80, CI 0.6-1.1), pazjenti b'eta' < 65 sena (HR = 0.75, CI 0.6-0.9) jew pazjenti ixjaħ (HR = 0.79, CI 0.6-1.0), pazjenti li ħadu kors minn qabel (HR = 0.76, CI 0.6-1.0) jew ħadu aktar minn kors wieħed minn qabel (HR = 0.75, CI 0.6-1.0), Kawkasu (HR = 0.79, CI 0.6-1.0) jew pazjenti Asjatiċi (HR = 0.61, 0.4-1.0), pazjenti b'adenokarċinoma (HR = 0.71, CI 0.6-0.9) jew karċinoma squamous cell (HR = 0.67, CI 0.5-0.9), iżda mhux f'pazjenti b'istoloġijiet oħra (HR 1.04, CI 0.7-1.5), pazjenti b'marda f'stadju IV fil-ħin tad-dijanjosi (HR = 0.92, CI 0.7-1.2) jew b' marda < stadju IV fil-ħin tad-dijanjosi (HR = 0.65, 0.5-0.8). Pazjenti li qatt ma pejpu ħadu ħafna aktar benefiċċju minn erlotinib (sopravivenza HR = 0.42, CI 0.28-0.64) meta mqabbla ma' pazjenti li qed ipejpu jew kienu jpejpu (HR = 0.87, 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 (CI 0.49-0.94) għall-pazjenti li kellhom tumuri posittivi għal EGFR u 0.93 (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-ċelloli tat-tumur jieħdu l-kulur). Fil-55 % tal-pazjenti li fadal, bi stat mhux mgħaruf ta' espressjoni ta' EGFR, il-hazard ratio kien ta' 0.77 (CI 0.61-0.98).

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

Ir-rata ta’ rispons oġġettiv minn RECIST fil-grupp ta’ Tarceva kien ta’ 8.9 % (95 % CI, 6.4 to 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 ġimgħat, u jvarja minn 9.7 sa’ 57.6+ ġimgħat. 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 plaċebo (p=0.004).

Benefiċċju ta’ sopravivenza ta’ Tarceva ġie osservat ukoll f’pazjenti li ma laħqux l-iskop ta’ rispons mit-tumur (minn RECIST). Dan kien evidenza 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 uġigħ jiddeterjoraw, kontra l-plaċebo.

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

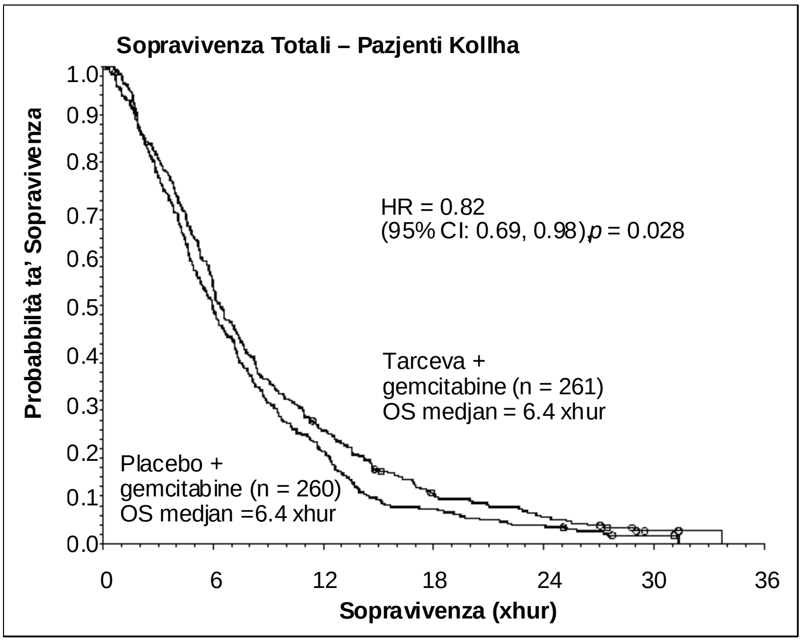
L-effikaċja u s-sigurtà ta’ Tarceva flimkien ma’ gemcitabine bħala l-kura preferita kienu studjati fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo f’pazjenti b’kanċer tal-frixa lokalment avvanzat, li ma jistgħax jitneħħa kirurġikament, jew li mmetastatizza. L-pazjenti kienu magħżula bl-addoċċ biex jingħataw Tarceva jew plaċebo darba kuljum fuq skeda kontinwa flimkien ma’ gemcitabine IV (1000 mg/m^2, Ċiklu 1 - Ġranet 1, 8, 15, 22, 29, 36 u 43 ta’ ċiklu ta’ 8 ġimgħat; Ċiklu 2 u ċikli ta’ wara - Ġranet 1, 8 u 15 ta’ ċiklu ta’ 4 ġimgħat [doża u skeda approvata għall-kanċer tal-frixa, ara l-SPC ta’ gemcitabine]). Tarceva jew plaċebo kien meħud mill-ħalq darba kuljum sal-proggressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma kienetx aċċettabli aktar. Il-mira primarja kienet sopravivenza totali.

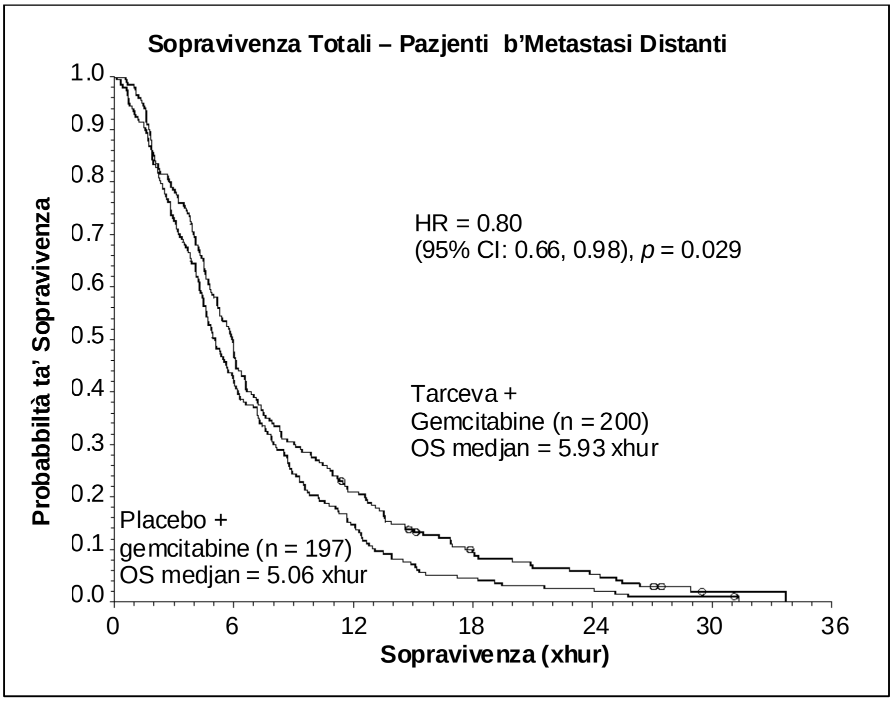
Il-linja bażi tal-karatteristiċi demografiċi u tal-marda tal-pazjenti kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta’ kura, ta’ Tarceva flimkien ma’ gemcitabine jew plaċebo flimkien ma’ gemcitabine, għajr għal proporzjon kemmxejn akbar ta’ nisa fil-grupp ta’ erlotinib/gemcitabine meta mqabbel mal-grupp plaċebo/gemcitabine:

Linja bażi	**Tarceva**	**Plaċebo**
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-populazzjoni b’intenzjoni li jiġu kkurati bbażżata fuq tagħrif ta’ sopravivenza ta’ wara l-kura. Ir-riżultati huma murija fit-tabella taħt (riżultati għall-grupp ta’ pazjenti b’kanċer metastatiku jew avvanzat lokalment huma derivati minn analiżi ta’ sottogrupp esploratorju)

Riżultat	**Tarceva (xhur)**	**Plaċebo (xhur)**	**Δ (xhur)**	**CI ta’ Δ**	**HR**	**CI ta’ HR**	**Valur-*P***
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 Avvanzata Lokalment							
Sopravivenza totali medjana	8.5	8.2	0.36	-2.43-2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
Sopravivenza totali medja	10.7	10.5	0.19	-2.43-2.69			





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

F'analiżi post-hoc, pazjenti fuq Tarceva li żviluppaw raxx kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabbla ma' pazjenti li ma żvilluppaw raxx (OS medjan 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.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment: Wara l-għotja mill-ħalq, erlotinib jilħaq l-għola livelli fil-plażma wara madwar 4 sigħat mid-dożaġġ orali. Studju f'volontiera normali u b'saħħithom ipprovda estimu tal-bijodisponibiltà assoluta ta' 59 %. L-espożizzjoni wara doża mill-ħalq tista' tiżdied bl-ikel.

Distribuzzjoni: Erlotinib għandu volum medju apparenti ta' distribuzzjoni 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 wieħed b'kanċer tal-larinġi) li ngħataw dożi kuljum ta' 150 mg ta' Tarceva mill-ħalq, kampjuni tat-tumur li ttieħdu minn operazzjoni fil-Ġurnata numru 9 tal-kura wrew konċetrazzjoni fit-tumur ta' erlotinib b'medja ta' 1,185 ng/g tat-tessut. Dan jikkorrispondi għall-medja totali ta' 63 % (raġġ 5-161 %) ta' l-għola 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 tikkorrespondi għal medja totali ta' 113 % (raġġ 88-130 %) ta' l-għola 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).

Metaboliżmu: 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 1B1 fit-tessut tat-tumur potenzjalment jikkontribwixxu għat-tneħħija metabolika ta' erlotinib.

Hemm tliet passaġġi prinċipali ta' metaboliżmu 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 bħala metaboliti ġol-ħmieġ (>90 %), bi tneħħija mill-kliewi tammonta għal biss kwantità żgħira (madwar 9 %) tad-doża mill-ħalq. Anqas minn 2 % tad-doża mogħtija mill-ħalq titneħħa bħala s-sustanza oriġinali. Analiżi tal-farmakokinetika ta' popolazzjoni f'591 pazjent li ngħataw Tarceva waħdu wriet medja apparenti ta' tneħħija ta' 4.47 l/siegħa b' half-life medjana ta' 36.2 sigħat. Għalhekk, il-ħin sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni ta' stat stabbli fil-plażma huwa maħsub li hu ta' madwar 7-8 tijiem.

Farmakokinetika f'popolazzjoni speċjali:

Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinnifikanti bejn it-tneħħija apparenti stmata u l-eta' 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 ipejjep. Żieda fil-konċetrazzjonijiet fis-serum tat-total tal-bilirubina u konċetrazzjonijiet ta' AAG kienu assoċjati ma' tnaqqis fit-tneħħija ta' erlotinib. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhux ċara. Iżda, dawk li qed ipejpu kellhom żieda fir-rata' ta' tneħħija ta' erlotinib. Dan kien ikkonfermat fi studju farmakokinetika f'soġġetti f'saħħithom li ma jpejpux u dawk li bħalissa qed ipejpu, li ngħataw doża waħda mill-ħalq ta' 150 mg erlotinib. Il-medja ġejometrika ta' C_{max} kien ta' 1056 ng/mL f'dawk li ma jpejpux u 689 ng/mL f'dawk li jpejpu b' ratio medju ta' dawk li jpejpu għal dawk li ma jpejpux ta' 65.2 % (95 % CI: 44.3 sa' 95.9, p = 0.031). Il-medja ġejometrika ta' $AUC_{0\text{-}inf}$ kien ta' 18726 ng•h/mL f'dawk li ma jpejpux u 6718 ng•h/mL f'dawk li jejpu b'ratio medju ta' 35.9 % (95 % CI: 23.7 sa' 54.3, p < 0.0001). Il-medja ġejometrika ta' C_{24h} kienet ta' 288 ng/mL f'dawk li ma jpejpux 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 pivitali 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 pejpu

(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, analiżi 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).

Ibbażat fuq ir-riżultati ta’ l-istudji farmakokinetiċi, dawk li bħalissa qed ipejpu għandhom jingħataw parir biex jiefqu jpejpu waqt li qed jieħdu Tarceva, għax jekk ma jgħamlux hekk il-konċetrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jonqsu.

Ibbażati fuq analiżi tal-farmakokinetika ta’ popolazzjoni, il-preżenza ta’ opioid wassal għal żieda ta’ madwar 11 % fl-espożizzjoni.

Sar analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ieħor li nkorpora riżultati ta’ erlotinib minn 204 pazjent b’kanċer tal-frixa li rċevew erlotinib flimkien ma’ gemcitabine. Dan l-analiżi wera li l-kovarjanti li affetwaw it-tneħħija f’pazjenti mill-istudju tal-frixa kienu simili ħafna għal dawk li ntwerew fl-analiżi tal-farmakokinetika ta’ qabel b’sustanza waħda. Ma ġewx identifikati effetti ta’ kovarjanti ġodda. L-għotja flimkien ta’ gemcitabine ma kellha l-ebda effett fuq it-tneħħija ta’ erlotinib mill-plażma.

Ma sarux studji speċifiċi f’pazjenti pedjatriċi u 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 ta’ l-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 tagħrif disponibbli dwar l-influwenza ta’ funzjoni ħażina tal-fwied severa fuq il-farmakokinetika ta’ erlotinib. F’analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, żieda fil-konċetrazzjonijiet fis-serum tat-total ta’ bilirubina kienet assoċjata ma’ tneħħija aktar bil-mod ta’ erlotinib.

Indeboliment renali: Erlotinib u l-metaboliti tiegħu mhux imneħħija b’mod sinnifikattiv mill-kliewi, għax anqas minn 9 % ta’ doża waħda titneħħa fl-awrina. F’analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinnifikanti bejn it-tneħħija ta’ erlotinib u t-tneħħija ta’ kreatinina, iżda m’hemmx tagħrif disponibbli dwar pazjenti li għandhom tneħħija ta’ kreatinina <15 ml/min.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

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 infjammazjoni, ħmura u twaqqigħ tax-xahar), ovarji (atrofija), fwied (nekrożi tal-fwied), kliewi (nekrozi papillari tal-kliewi u dilatazzjoni tat-tubi), u fil-passaġġ gastro-intestinali (l-istonku jdum aktar biex jitbattal u dijarea). Parametri taċ-ċelloli ħomor tad-demm naqsu u ċ-ċelloli bojod tad-demm, primarjament in-newtrofili, żdiedu. Kien hemm żdiediet f’ALT, AST u bilirubina relatati mal-kura. Dawn is-sejbiet ġew osservati f’espożizzjonijiet ħafna anqas minn espożizzjonijiet klinikament relevanti.

Ibbażat fuq il-mod ta’ azzjoni, erlotinib, għandu l-potenzjal li jkun teratoġeniku. Tagħrif minn testijiet dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien u fniek b’dożi li jqarrbu d-doża massima tollerata u/jew dożi li ħuma tossiċi għall-omm, wrew 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 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’ karċinoġeniċità ma sarux.

Reazzjoni fototossika ħafifa tal-ġilda ġiet osservata fil-firien wara rradjazzjoni bil-UV.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta’ sustanzi mhux attivi

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)

Linka safra għall-istampar:
Shellac (E904)
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f’dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih

Strixxi tal-PVC issiġillati b’folja ta’ l-aluminju li fihom 30 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/05/311/001

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

19 ta' Settembru 2005

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tarceva 100 mg
Pillola miksija b'rita li fiha 100 mg erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita
Pilloli bojod għal safranin, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b' 'Tarceva 100' u logo stampati bil-griż fuq naħa waħda.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tal-pilmun mhux taċ-ċellula żgħira (NSCLC):
Tarceva huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' manteniment f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira avanzat lokalment jew metastatiku b'marda stabbli wara 4 ċikli ta' kimoterapija preferita standàrd ibbażata fuq platinum.

Tarceva huwa indikat ukoll għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira avvanzat lokalment jew metastatiku, wara li falla imqar kors wieħed minn qabel ta' kimoterapija.

Meta jiġi preskritt Tarceva, wieħed irid jikkonsidra l-fatturi assoċjati ma' sopravivenza itwal. F'pazjenti b'tumur negattivi għal EGFR 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 sessjoni 4.2 u 5.1).

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

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira:
Id-doża rrakkomandata ta' Tarceva hija ta' 150 mg mogħtija ta' l-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel.

Kanċer tal-frixa:
Id-doża rrakkomandata ta' Tarceva hija ta' 100 mg mogħtija ta' l-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 jiżvilluppawx raxx fl-ewwel 4 – 8 ġimgħat ta' kura, aktar kura b'Tarceva għandha tiġi assessjata mill-ġdid (ara sessjoni 5.1).

Meta jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża, naqqas 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 modulaturi ta' CYP3A4 jista' jinħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied: Erlotinib jiġi eliminat permezz ta' metaboliżmu 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 għandha tiġi kkunsidrata jekk iseħħu reazzjonijiet avversi severi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib ma kienux studjati f'pażjenti 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 bi problemi tal-kliewi (konċentrazzjoni tal-krejatinina fis-serum >1.5 drabi l-għola livell normali). Skond data farmakokinetika, ma jidhirx li hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif għal moderat renali (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Tarceva f'pazjenti b'indeboliment sever renali mhux irrakkomandat.

Użu fit-tfal: Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib ma kienux studjati f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena. L-użu ta' Tarceva f'pażjenti tfal mhux irrakkomandat.

Dawk li jpejpu: It-tipjip ta' sigaretti ntwera 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. L-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' doża ogħla mid-dożi rrakkomandati tal-bidu ma kienux stabbiliti f'pazjenti li jkomplu jpejpu s-sigaretti (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). Għalhekk dawk li bħalissa qed ipejpu għandhom jiġu rrakkomandati biex jieqfu mit-tipjip, peress li l-konċentrazzjonijiet ta' erlotinib fil-plażma f'dawk li jpejpu huma mnaqqsa meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva qawwija għal erlotinib jew għal xi sustanzi mhux attivi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' erlotinib filwaqt li inibituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jwasslu għal tossiċità miżjuda. Kura flimkien ma' dawn it-tipi ta' aġenti trid tiġi evitata (ara sezzjoni 4.5).
Pażjenti li bħalissa jpejpu għandhom jiġu avżati sabiex jiefqu jpejpu, minħabba li l-konċetrazzjonijiet fil-plażma ta' erlotinib f'pazjenti li jpejpu huma mnaqqsa meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux. L-ammont ta' tnaqqis huwa probabbli li jkun klinikament sinnifikanti (ara sezzjoni 4.5).

Każijiet ta' episodji li jixbħu lill-marda interstizjali tal-pulmun (ILD), inkluż imwiet, ġew irrapurtati 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 avvanzati oħra. Fl-istudju kruċjali BR.21 f'NSCLC, l-inċidenża ta' ILD (0.8%) kien l-istess kemm fil-grupp plaċebo kif ukoll dak ta' Tarceva. 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 ikkurat bil-plaċebo flimkien ma' gemcitabine. L-inċidenża totali f'pazjenti kkurati b'Tarceva mill-istudji kollha (inkluż studji mhux kontrollati u studji b'kimoterapija fl-istess ħin) hija ta' madwar 0.6 % meta mqabbel ma' 0.2 % f'pazjenti fuq il-plaċebo. Dijanjosi rrappurtati f'pazjenti ssuspettati li għandhom episodji jixbħu lil ILD jinkudu pulmonite, pulmonite tar-radjazzjoni, pulmonite ta' l-ipersensittività,

pulmonite ta' l-interstizju, mard tal-interstizju tal-pulmun, bronkolité obliterattiva, fibrosi pulmonari, Sindromu ta' Diffikultà Respiratorja Akuta (ARDS), alveolite u nfiltrazzjoni fil-pulmun. Is-sintomi bdew minn ftit ġranet sa diversi xhur wara li nbdiet il-kura b'Tarceva. Fatturi li jikkonfondu jew jikkontribixxu bħal kimoterapija fl-istess ħin jew minn qabel, radjuterapija minn qabel, mard tal-parenkima tal-pulmun ġà eżistenti, mard metastatiku tal-pulmun, jew infezzjonijiet tal-pulmon, kienu frekwenti.

F'pazjenti li żviluppaw bidu akut ta' sintomi pulmonari bla spjegazzjoni ġodda u/jew progressivi, bħal qtugħ ta' nifs, sogħla u deni, il-kura 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 jiżvilluppaw tossiċità tixbaħ lil ILD. Jekk ILD hija ddijanjostikata, Tarceva għandu jitwaqqaf u kura xierqa tinbeda skond il-bżonn (ara sezzjoni 4.8).

Dijarea seħħet f'madwar 50 % tal-pazjenti fuq Tarceva u dijarea moderata jew qawwija għandha tiġi kkurata b' e.ż. 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 remettar assoċjat ma' deidrazzjoni, kura b'Tarceva trid titwaqqaf u miżuri xierqa jittieħdu għall-kura tad- deidrazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti rari ta' ipokalemja 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 ħin 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 (mediċini li jittieħdu fl-istess waqt, sintomi jew mard jew kondizzjonijiet oħra li jippredisponu inkluż età avvanzata), kura b'Tarceva trid titwaqqaf u miżuri xierqa għandhom jittieħdu 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.

Każijiet rari ta' insuffiċjenza tal-fwied (inkluż imwiet) kienu rrappurtati waqt l-użu ta' Tarceva. Fatturi li jaggravaw inkludew mard tal-fwied eżistenti minn qabel jew l-użu fl-istess waqt ta' medikazzjonijiet epatotossiċi. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat ittestjar perjodiku tal-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.

Pazjenti li qed jirċievu Tarceva huma f'riskju akbar li jiżviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali, li kienet osservata b'mod mhux komuni. Pazjenti li qed jirċievu fl-istess waqt sustanzi anti-anġjoġeniċi, kortikosterojdi, 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).

Kienu rrapportati kundizzjonijiet bullużi, bl-infafet jew 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 bullużi, bl-infafet jew bil-qxur.

Waqt l-użu ta' Tarceva kienu rrapportati każijiet rari ħafna ta' perforazzjoni jew ulċerazzjoni tal-korneja. Disturbi tal-għajnejn oħra inkluż tkabbir mhux normali tax-xagħar ta' l-għajnejn, keratokonġuntivite sikka jew keratite kienu osservati waqt kura b'Tarceva u dawn jistgħu jkunu fatturi potenzjali ta' riskju għal perforazzjoni/ulċerazzjoni tal-korneja. Terapija b'Tarceva għandha tiġi interrotta jew imwaqqfa jekk il-pazjenti jkollhom disturbi akuti/li rkadaw fl-għajnejn bħal uġigħ fl-għajn (ara sezzjoni 4.8).

Il-pilloli fihom lattosju u għalhekk m'għandhomx jingħataw lill-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattosju, nuqqas ta' Lapp lactase jew tnaqqis ta' l-assorbiment ta' glukosju-gallatosju.

Erlotinib huwa kkaratterizzat b'nuqqas fis-solubilità f'pH aktar minn 5. Mediċini li jbiddlu l-pH tal-parti ta' fuq ta' l-apparat GI bħal inibituri tal-pompi tal-protoni, antagonisti ta' H2 u antaċidi, jistgħu jbiddlu s-solubilità ta' erlotinib u għalhekk il-biodisponibiltà tiegħu. Żieda fid-doża ta' Tarceva meta mogħtija flimkien ma' dawn is-sustanzi x'aktarx li ma tikkumpensax 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' H2 u antaċidi mhumiex magħrufa; iżda, biodisponibiltà mnaqqsa 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 jittieħdu mill-anqas 4 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' kuljum ta' Tarceva.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru biss fl-adulti.

Elotinib 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'saħħita ta' CYP1A1 mhix magħrufa minħabba d-dehra limitata ħafna ta' CYP1A1 fit-tessut uman.

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

Kura minn qabel jew għotja fl-istess ħin ta' tarceva ma bidlux it-tneħħija tas-substrati prototipiċi ta' CYP3A4, midazolam u erythromycin, iżda dehru li jnaqqsu il-biodisponibiltà orali ta' midazolam b'sa 24%. Fi studju kliniku ieħor, erlotinib intwera li ma affettwax il-farmakokinetika ta' paclitaxel, susbtrat ta' CYP3A4/2C8, mogħti fl-istess ħin. Għalhekk, interazzjonijiet sinifikanti mat-tneħħija ta' substrati oħra ta' CYP3A4 huma improbabbli.

L-inibizzjoni ta' glukuronidazzjoni tista' tikkawża interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li huma substrati ta' UGT1A1 u jitneħħew esklusivament permeżż ta' dan il-passaġġ. Pazjenti b'ammont żgħir ta' UGT1A1 jew mard ġenetiku ta' glukuronidazzjoni (e.ż. 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-tneħħija metabolika ta' erlotinib. Interazzjonijiet potenzjali jistgħu jseħħu ma' sustanzi attivi li jiġu metabolizzati minn, jew huma inibituri jew indutturi ta' dawn l-enżimi.

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 e.ż. 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-konċetrazzjoni 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-għotja 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-għotja 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 mnaqqsa tistà tiġri wkoll b'indutturi oħra e.ż. phenytoin, carbamazepine, barbiturates jew St. Johns Wort (*hypericum perforatum*). L-użu ta' dawn is-sustanzi attivi ma' erlotinib trid issir b'attenzjoni. Kura alternattiva, mingħajr attività qawwija li tinduċi CYP3A4, trid tiġi kkunsidrata meta possibli.

Żieda fl-International Normalized Ratio (INR), u episodji ta' fsada inkluż fsada gastro-intestinali ġew irrappurtati fi studji kliniċi, wħud assoċjati ma' l-għotja flimkien ta' warfarin (ara sezzjoni 4.8) u wħud ma' l-għotja flimkien ta' NSAID. Pazjenti li qed jieħdu warfarin jew anitkowagulaturi oħra ġejjin minn coumarin għandhom jiġu sorveljati regolarment għal tibdil fil-ħin prothrombin jew INR.

Ir-riżultati ta' studju ta' interazzjoni farmakokinetika indikaw tnaqqis sinnifikanti ta' 2.8-, 1.5-, u 9-drabi AUC_{inf}, C_{max} u konċenrazzjoni tal-plażma f'24 siegħa, rispettivament, wara l-għotja ta' Tarceva f'pazjenti li jpejpu meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, pazjenti li għadhom ipejpu għandhom jiġu mħeġġa biex jieqfu jpejpu malajr kemm jista' jkun qabel ma jibdew kura b'Tarceva, minħabba li l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' erlotinib jonqsu jekk ma jifqux. L-effett kliniku ta' tnaqqis fl-espożizzjoni għadu ma ġiex assessjat formalment iżda huwa probabbli li huwa klinikament sinnifikanti.

Erlotinib huwa substrat tat-trasportatur tas-sustanza attiva ta' P-glycoprotein. L-ġħotja 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 ġietx stabbilita. F'dawn iċ-ċirkostanżi jrid ikun hemm kawtela.

Erlotinib huwa kkaratterizzat minn tnaqqis fis-solubilità f'pH ta' aktar minn 5. Mediċini li jbiddlu l-pH tal-parti ta' fuq tas-sistema gastro-intestinali jistgħu jbiddlu s-solubilità ta' erlotinib u b'hekk il-bijodisponibiltà tiegħu. L-għotja flimkien ta' erlotinib ma' omeprazole, inibitur tal-pompi tal-protoni (PPI), naqqsu l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjoni massima [C_{max}] b' 46 % u 61 %, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda tibdil f'T_{max} jew fil-*half-life*. L-għoti ta' Tarceva flimkien ma' 300 mg ranitidine, antagonist tar-riċettur H2, jnaqqas l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjonijiet massimi [C_{max}] 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 waħdu, sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara ranitidine 150 mg b.i.d., l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjonijiet massimi [C_{max}] naqsu biss bi 15% u 17%, rispettivament. L-effett ta' antaċidi fuq l-assorbiment ta' erlotinib ma ġewx investigati iżda l-assorbiment jista' jiġi mnaqqas, u b'hekk iwassal għall-livelli aktar baxxi fil-plażma. Bħala sommarju, it-taħlita ta' erlotinib ma' inbituri tal-pompi tal-protoni għandha tiġi evitata. Waqt kura b'Tarceva, jekk l-użu ta' antaċidi huwa kkunsidrat bħala neċessarju, għandhom jittieħdu mill-anqas 4 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' kuljum ta' Tarceva. Jekk jiġi kkunsidrat l-użu ta' ranitidine, dan għandu jintuża waħdu; i.e. Tarceva għandu jittieħed ta' l-inqas sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara d-dożaġġ ta' ranitidine.

Fi studju ta' fażi 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 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_{0-48} 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-famakokinetika ta' erlotinib.

Capecitabine jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' erlotinib. Meta erlotinib ingħata flimkien ma' capecitabine, kien hemm żieda statistikament sinifikanti fl-AUC ta' erlotinib u żieda żgħira f'C_{max} meta mqabbel mal-valuri osservati fi studju ieħor fejn erlotinib ingħata bħala aġent waħdu. Ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti ta' erlotinib fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine.

4.6 Tqala u treddigħ

Ma sarux studji b'erlotinib f'nisa tqal. Studji fuq l-animali urew xi tossiċitáfuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati sabiex jevitaw tqala waqt kura b'Tarceva. Għandhom jintużaw mezzi ta' kontraċezzjoni effettivi waqt il-kura, u għal ta' l-inqas ġimagħtejn wara li tintemm il-kura. Il-kura f'nisa tqal għandha titkompla biss jekk il-benefiċċju potenzjali għall-omm huwa akbar mir-riskji għall-fetu.

Mhux magħruf jekk erlotinib jintremiex fil-ħalib uman. Minħabba il-ħsara potenzjali lit-tarbija, l-ommijiet għandhom jiġu avżati biex ma jreddgħux waqt li qed jieħdu Tarceva.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (Tarceva mgħoti bħala monoterapija):

Fi studju randomized u double-blind (BR.21; Tarceva mogħti bħala terapija tat-tieni preferenza), raxx (75 %) u dijarea (54 %) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) komuni li ġew irrapportati. Ħafna kienu Grad 1/2 fis-severità u kienu kkontrollati mingħajr l-ebda intervent. Raxx u dijarea ta' Grad 3/4 seħħew f'9 % u 6 %, rispettivament tal-pazjenti kkurati b'Tarceva u f'kull każ kien hemm 1 % tal-pazjenti li waqqfu l-istudju minħabba f'dan. Tnaqqis fid-doża minħabba raxx u dijarea kienet meħtieġa għal 6 % u 1 % tal-pazjenti, rispettivament. Fi studju BR.21, il-ħin medjan sakemm deher ir-raxx kien ta' tmint ijiem, u il-ħin medjan sakemm deheret id-dijarrea kien ta' 12-il ġurnata.

Ġeneralment, ir-raxx jidher bħala raxx ħafif jew moderat b'eritema u b'infafet u ponot, li jista' jseħħ jew jirkada f'postijiet esposti għax-xemx. Għall-pazjenti li huma esposti għax-xemx, jista' jkun irrakkomandat ilbies ta' protezzjoni, u/jew użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx (eż. li fiha minerali).

Effetti avversi li seħħew aktar ta' spiss (≥3 %) f'pazjenti kkurati b'Tarceva milli dawk fil-grupp plaċebo fl-istudju pivotal BR.21, u f'minn ta' l-inqas 10 % tal-pazjenti fil-grupp b'Tarceva, huma miġbura skond il-Grad National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) f' Tabella 1.

Tabella 1: ADRs komuni ħafna fl-istudju BR.21

	Erlotinib N = 485			**Plaċebo N = 242**		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu Ippreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Total ta' pazjenti b'kull AE	99	40	22	96	36	22
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet						
Infezzjoni*	24	4	0	15	2	0

	Erlotinib N = 485			Plaċebo N = 242		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu Ippreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Anoreksja	52	8	1	38	5	<1
Disturbi fl-għajnejn						
Konġuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonġuntivite sikka	12	0	0	3	0	0
Disturbi respiratoriu, toraċiċi u medjastinali						
Qtugħ ta' nifs	41	17	11	35	15	11
Sogħla	33	4	0	29	2	0
Disturbi Gastro-intestinali						
Dijarea**	54	6	<1	18	<1	0
Nawsja	33	3	0	24	2	0
Rimettar	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Uġigħ addominali	11	2	<1	7	1	<1
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda						
Raxx***	75	8	<1	17	0	0
Ħakk	13	<1	0	5	0	0
Ġilda xotta	12	0	0	4	0	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Għeja	52	14	4	45	16	4

* Infezzjonijiet severi, bi jew bla newtropenja, inkludew pnewmonja, sepsi u ċellulite.
** Tista' twassal għal deidrazzjoni, ipokalimja u insuffiċjenza renali.
*** Raxx inkluda dermatite acneiform.

Fi studju ieħor double-blind, randomized u kkontrollat bil-plaċebo ta' Fażi III, BO18192 (SATURN); Tarceva ingħata bħala manteniment wara kimoterapija preferita. SATURN twettaq fuq 889 pazjent b'NSCLC avanzat, rikorrenti jew metastatiku wara kimoterapija preferita standàrd ibbażata fuq platinum, ma kienux identifikati sinjali ta' sigurtà ġodda.

L-aktar ADRs frekwenti osservati f'pazjenti kkurati b'Tarceva fi studju BO18192 kienu raxx u dijarea (kull Grad 49% u 20%, rispettivament), li fil-biċċa l-kbira kienu ta' Grad 1/2 fis-severità tagħhom u maniġġabbli mingħajr l-ebda intervent. Raxx u dijarea ta' Grad 3 seħħew f'6% u fi 2% tal-pazjenti rispettivament. Ma kienux osservati raxx u dijarea ta' Grad 4. Raxx u dijarea wasslu għal waqfien ta' Tarceva f'1% u <1% tal-pazjenti, rispettivament. Kienet meħtieġa modifikazzjoni fid-doża (waqfien jew tnaqqis) minħabba raxx u dijarea fi 8.3% u fi 3% tal-pazjenti, rispettivament.

Kanċer tal-frixa (Tarceva mgħoti flimkien ma' gemcitabine):

Fl-istudju pivitali 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. Fil-grupp ta' Tarceva flimkien ma' gemcitabine, raxx ta' Grad 3/4, u dijarea, kienu rrappurtati f'5 % tal-pazjenti. Il-ħin medjan sakemm deheru raxx u dijarrea kien ta' għaxart ijiem u ħmistax-il ġurnata rispettivament. Fi 2 % tal-pazjenti, raxx u dijarrea t-tnejn irriżultaw fi tnaqqis fid-doża, u irriżultaw f'waqfien ta' l-istudju f'1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Tarceva flimkien ma' gemcitabine.

Fl-istudju pivitali PA.3, effetti avversi li seħħew aktar ta' spiss (≥3 %) f'pazjenti kkurati b'Tarceva 100 mg flimkien ma' gemcitabine milli fil-grupp ikkurati bi plaċebo flimkien ma' gemcitabine, u li seħħew f'minn ta' l-anqas 10 % tal-pazjenti fil-grupp b'Tarceva 100 mg flimkien ma' gemcitabine, huma miġbura skond il-Grad National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) f' Tabella 2.

Tabella 2: ADRs komuni ħafna fl-istudju PA.3 (100 mg ko-orti)

	Erlotinib N = 259			**Plaċebo N = 256**		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu ppreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Total ta' pazjenti b'kull AE	99	48	22	97	48	16
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet						
Infezzjoni*	31	3	<1	24	6	<1
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Tnaqqis fil-piż	39	2	0	29	<1	0
Disturbi psikjatriċi						
Depressjoni	19	2	0	14	<1	0
Disturbi fis-sistema nervusa						
Uġigħ ta' ras	15	<1	0	10	0	0
Newropatija	13	1	<1	10	<1	0
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali						
Sogħla	16	0	0	11	0	0
Disturbi gastro-intestinali						
Dijarea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsja	17	<1	0	13	<1	0
Gass fl-istonku	13	0	0	9	<1	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda						
Raxx***	69	5	0	30	1	0
Alopeċja	14	0	0	11	0	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Deni	36	3	0	30	4	0
Għeja	73	14	2	70	13	2
Tertir	12	0	0	9	0	0

* Infezzjonijiet severi, bi jew bla newtropenja, inkludew pulmonite, sepsi, u ċellulite.
** Tista' twassal għal deidrazzjoni, ipokalimja u insuffiċjenza renali.
*** Raxx inkluda dermatite acneiform.

Osservazzjonijiet Oħra:

Evalwazzjoni ta' sigurtà ta' Tarceva hija bbażata fuq riżultati minn aktar minn 1200 pazjent ikkurat b'ta' l-inqas doża waħda ta' 150 mg ta' Tarceva bħala monoterapija u aktar minn 300 pazjent li ngħataw Tarceva 100 jew 150 mg flimkien ma' gemcitabine.

Dawn it-termini li ġejjin qed jintużaw sabiex l-effetti mhux mixtieqa jitniżżlu skond il-frekwenza: komuni ħafna (>1/10); komuni(>1/100, <1/10); mhux komuni (>1/1000, <1/100); Rari (>1/10000, <1/1000); rari ħafna (<1/10,000) inkluż rapporti iżolati.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati f'pazjenti li ngħataw Tarceva waħdu u f'pazjenti li ngħataw Tarceva flimkien ma' kimoterapija.
ADRs komuni ħafna huma ppreżentati f'Tabelli 1 u 2, ADRs f'kategoriji ta' frekwenzi oħra huma miġbura taħt.

Disturbi Gastro-intestinali:

Komuni:	Fsada gastro-intestinali. Fi studji kliniċi, uħud mill-każijiet ġew assoċjati ma' l-għotja fl-istess ħin ta' warfarin (ara sezzjoni 4.5) u xi wħud ma' l-għotja fl-istess ħin ta' NSAID.
Mhux komuni:	Perforazzjoni gastro-intestinali.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda:

Komuni:	Alopeċja.
Komuni (f'PA.3):	Ġilda xotta.
Komuni:	Paronikja.
Mhux komuni:	Xagħar eċċessiv, tibdil fix-xagħar tal-ħuġbejn u dwiefer fraġili u laxki.
Mhux komuni:	Reazzjonijiet ħfief tal-ġilda bħal iperpigmentazzjoni.
Rari ħafna:	Każijiet li jissuġġerixxu s-sindrome Stevens-Johnson/Nekroliżi epidermali tossika, li f'xi każijiet kienu fatali.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:

Komuni ħafna (f'PA.3)	
Komuni (f'BR.21):	Anormalità fit-test tal-funzjoni tal-fwied (inkluż żieda f'alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], bilirubina). Dawn kienu ħafna drabi ħfief jew modetati fis-severità, temporanji jew assoċjati ma' metastasi fil-fwied.
Rari:	Każijiet rari ta' insuffiċjenza renali (inkluż imwiet) ġew irrappurtati waqt l-użu ta' Tarceva. Fatturi li aggravaw inkludew mard tal-fwied eżistenti minn qabel jew medikazzjonijiet epatotossiċi fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fl-għajnejn:

Komuni:	Keratite.
Komuni:	Konġuntivite fi studju PA.3.
Mhux komuni	Bidliet fix-xagħar ta' l-għajnejn (inkluż xagħar ta' l-għajnejn li jikbru l-ġewwa, tkabbir jew tħaxxin eċċessiv tax-xagħar ta' l-għajnejn).
Rari ħafna:	Ulċeri u perforazzjoni tal-korneja.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastanjali:

Komuni:	Epistassi
Mhux komuni:	Marda ta' l-interstizju tal-pulmun (ILD) serja, inkluż mwiet, f'pazjenti li rċevew Tarceva bħala kura għal NSCLC jew tumuri solidi avvanzati oħra (ara sezzjoni 4.4).

4.9 Doża eċċessiva

Dożi singoli mill-ħalq ta' Tarceva sa' 1000 mg ta' erlotinib f'soġġetti f'saħħithom, u sa' 1600 mg f'pazjenti bil-kanċer kienu ttollerati. Dożi ripetuti darbtejn kuljum ta' 200 mg f'soġġetti f'saħħithom kienu ttollerati ftit li xejn wara biss ftit ġranet ta' dożaġġ. Ibbażat fuq tgħarif minn dawn l-istudji, effetti avversi serji bħal dijarea, raxx u possibilment żieda fl-attività ta' aminotransferases tal-fwied jistgħu jseħħu b'dożi aktar mid-doża rrakkomandata. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, Tarceva għandu jitwaqqaf u tinbeda kura sintomatika.

5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: agent antinejoplastiku, Kodiċi ATC: L01XE03

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

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

Manteniment wara kimoterapija preferita:
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva bħala manteniment wara kimoterapija preferita għal NSCLC kienu murija fi prova randomized, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo (BO18192, SATURN). Dan l-istudju twettaq fuq 889 pazjent b'NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li m'għamlux progress wara 4 ċikli ta' kimoterapija doublet ibbażata fuq platinum. Il-pazjenti kienu randomized 1:1 biex jirċievu Tarceva 150 mg jew plaċebo mill-ħalq darba kuljum sal-progressjoni tal-marda. Il-mira primarja ta' l-istudju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) fil-pazjenti kollha u f'pazjenti b'tumur pożittiv għal EGFR IHC. 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.

- *Riżultati tal-popolazzjoni ITT:*
L-analiżi primarja ta' PFS fil-pazjenti kollha (n=889) uriet proporzjon ta' periklu (HR) għall-PFS ta' 0.71 (95 % CI, 0.62 sa 0.82; p<0.0001) fil-grupp ta' Tarceva mqabbel mal-grupp tal-plaċebo. PFS medja kienet ta' 22.4 ġimgħat fil-grupp ta' Tarceva mqabbel ma' 16.0-il ġimgħa fil-grupp tal-plaċebo. Ir-riżultati ta' PFS kienu kkonfermati minn analiżi indipendenti ta' l-iskans. Dejta dwar il-kwalità ta' ħajja ma ssuġġerietx effett ta' ħsara kkawżat minn erlotinib meta mqabbel mal-plaċebo.

Kienet osservata PFS HR ta' 0.69 (95% CI, 0.58 sa 0.82; p < 0.0001) fil-popolazzjoni ko-primarja ta' pazjenti b'tumuri pożittivi għal EGFR IHC (n=621). Il-PFS medja kienet ta' 22.8 ġimgħat fil-grupp ta' Tarceva (firxa 0.1 sa 78.9 ġimgħat) imqabbel ma' 16.2 ġimgħat fil-grupp tal-plaċebo (firxa 0.1 sa 88.1 ġimgħa). Ir-rata ta' sopravivenza mingħajr progressjoni wara 6 xhur kienet ta' 27% u 16%, rispettivament għal Tarceva u plaċebo.

Rigward il-mira sekondarja ta' sopravivenza globali, HR kien ta' 0.81 (95% CI, 0.70 sa 0.95; p=0.0088). Is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 12.0-il xahar fil-grupp ta' Tarceva kontra 11.0-il xahar fil-grupp ta' plaċebo.

Pazjenti b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR kellhom l-akbar benefiċċju (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % CI, 0.04 sa 0.25; p<0.0001). F'pazjenti b'tumuri EGFR tat-tip salvaġġ (n=388), l-HR ta' PFS kien ta' 0.78 (95% CI, 0.63 sa 0.96; p=0.0185) u l-HR tas-sopravivenza globali kien ta' 0.77 (95% CI, 0.61 sa 0.97; p=0.0243).

- *Pazjenti b'Marda Stabbli wara l-kimoterapija:*
Pazjenti b'marda stabbli (SD) (n= 487) kellhom PFS HR ta' 0.68 (95% CI, 0.56 sa 0.83; p<0.0001; medjan ta' 12.1 ġimgħa fil-grupp ta' Tarceva u 11.3 ġimgħat fil-grupp tal-plaċebo) u HR ta' sopravivenza globali ta' 0.72 (95% CI, 0.59 sa 0.89; p= 0.0019; medjan ta' 11.9 xhur fil-grupp ta' Tarceva u 9.6 xhur fil-grupp tal-plaċebo).

L-effett fuq is-sopravivenza globali kien eżaminat fis-sottogruppi differenti ta' pazjenti b'SD li kienu qed jirċievu Tarceva. Dan ma wera l-ebda differenza kwalitattiva maġġuri bejn pazjenti b'karċinoma

taċ-ċelluli skwamużi (HR 0.67, 95% CI, 0.48-0.92) u dawk b'karċinoma taċ-ċelluli mhux skwamużi (HR 0.76, 95% CI 0.59-1.00) u bejn pazjenti b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR (HR 0.48, 95% 0.14-1.62) u dawk mingħajr mutazzjonijiet li jattivaw EGFR (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

<u>Kura wara falliment ta' mill-inqas kors wieħed ta' kimoterapija minn qabel:</u>
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva bħala terapija tat-tieni/ tielet preferenza intweriet fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo (BR.21), f'731 pazjent b'NSCLC lokalment avvanzat jew li mmetastatizza wara falliment ta' minn ta' l-inqas kors wieħed ta' kimoterapija. L-pazjenti kienu magħżula bl-addoċċ 2:1 biex jingħataw Tarceva 150 mg jew plaċebo mill-ħalq darba kuljum. L-miri ta' l-istudju inkludew sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr żvilupp (PFS), rata ta' rispons, tul tar-rispons, żmien sakemm is-sintomi relatati mal-kanċer tal-pulmun (sogħla, qtugħ ta' nifs u uġigħ) jiddeterjoraw, u sikurtà. L-mira primarja kienet 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 disgħin fil-mija u 92 % tal-pazjenti kollha fil-gruppi b'Tarceva u plaċebo, rispettivament, kienu rċevew minn qabel kors li kien fih platinum u 36 % u 37 % tal-pazjenti kollha, rispettivament, ingħataw kura minn qabel b'taxane.

Il-hazard ratio (HR) aġġustat għall-imwiet fil-grupp b' Tarceva relattiv għall-grupp plaċebo 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-plaċebo, 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-plaċebo (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, CI 0.6-1.0) jew 0-1 (HR = 0.73, 0.6-0.9), rġiel (HR = 0.76, CI 0.6-0.9) jew pazjenti nisa (HR = 0.80, CI 0.6-1.1), pazjenti b'eta' < 65 sena (HR = 0.75, CI 0.6-0.9) jew pazjenti ixjaħ (HR = 0.79, CI 0.6-1.0), pazjenti li ħadu kors minn qabel (HR = 0.76, CI 0.6-1.0) jew ħadu aktar minn kors wieħed minn qabel (HR = 0.75, CI 0.6-1.0), Kawkasu (HR = 0.79, CI 0.6-1.0) jew pazjenti Asjatiċi (HR = 0.61, 0.4-1.0), pazjenti b'adenokarċinoma (HR = 0.71, CI 0.6-0.9) jew karċinoma squamous cell (HR = 0.67, CI 0.5-0.9), iżda mhux f'pazjenti b'istoloġijiet oħra (HR 1.04, CI 0.7-1.5), pazjenti b'marda f'stadju IV fil-ħin tad-dijanjosi (HR = 0.92, CI 0.7-1.2) jew b' marda < stadju IV fil-ħin tad-dijanjosi (HR = 0.65, 0.5-0.8). Pazjenti li qatt ma pejpu ħadu ħafna aktar benefiċċju minn erlotinib (sopravivenza HR = 0.42, CI 0.28-0.64) meta mqabbla ma' pazjenti li qed ipejpu jew kienu jpejpu (HR = 0.87, 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 (CI 0.49-0.94) għall-pazjenti li kellhom tumuri posittivi għal EGFR u 0.93 (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-ċelloli tat-tumur jieħdu l-kulur). Fil-55 % tal-pazjenti li fadal, bi stat mhux mgħaruf ta' espressjoni ta' EGFR, il-hazard ratio kien ta' 0.77 (CI 0.61-0.98).

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

Ir-rata ta' rispons oġġettiv minn RECIST fil-grupp ta' Tarceva kien ta' 8.9 % (95 % CI, 6.4 to 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 ġimgħat, u jvarja minn 9.7 sa' 57.6+ ġimgħat. 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 plaċebo (p=0.004).

Benefiċċju ta' sopravivenza ta' Tarceva ġie osservat ukoll f'pazjenti li ma laħqux l-iskop ta' rispons mit-tumur (minn RECIST). Dan kien evidenza 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 uġigħ jiddeterjoraw, kontra l-plaċebo.

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

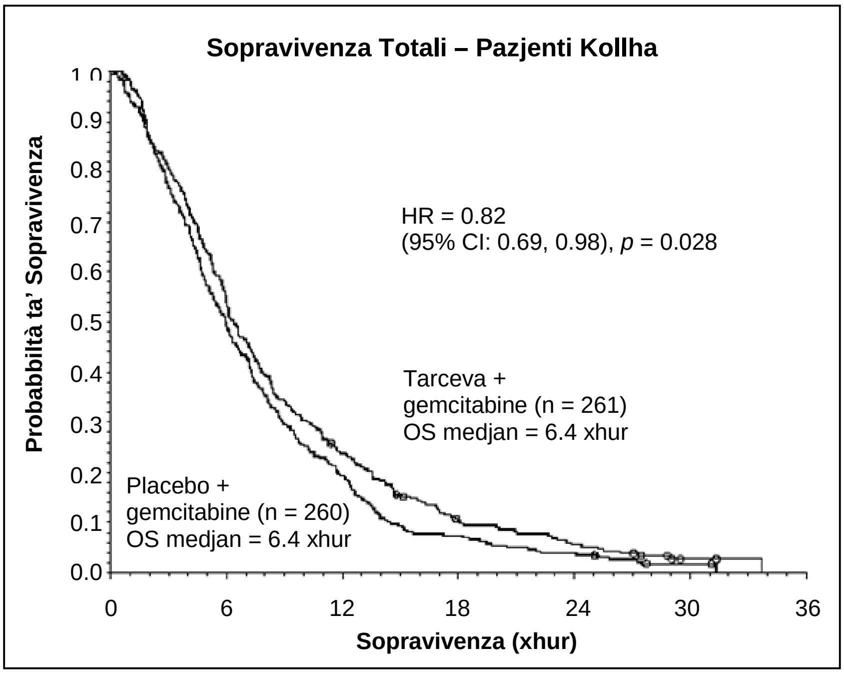
L-effikaċja u s-sigurtà ta’ Tarceva flimkien ma’ gemcitabine bħala l-kura preferita kienu studjati fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo f’pazjenti b’kanċer tal-frixa lokalment avvanzat, li ma jistgħax jitneħħa kirurġikament, jew li mmetastatizza. L-pazjenti kienu magħżula bl-addoċċ biex jingħataw Tarceva jew plaċebo darba kuljum fuq skeda kontinwa flimkien ma’ gemcitabine IV (1000 mg/m^2, Ċiklu 1 - Ġranet 1, 8, 15, 22, 29, 36 u 43 ta’ ċiklu ta’ 8 ġimgħat; Ċiklu 2 u ċikli ta’ wara - Ġranet 1, 8 u 15 ta’ ċiklu ta’ 4 ġimgħat [doża u skeda approvata għall-kanċer tal-frixa, ara l-SPC ta’ gemcitabine]). Tarceva jew plaċebo kien meħud mill-ħalq darba kuljum sal-proggressjoni tal-marda jew sakemm it-tossiċità ma kienetx aċċettabli aktar. Il-mira primarja kienet sopravivenza totali.

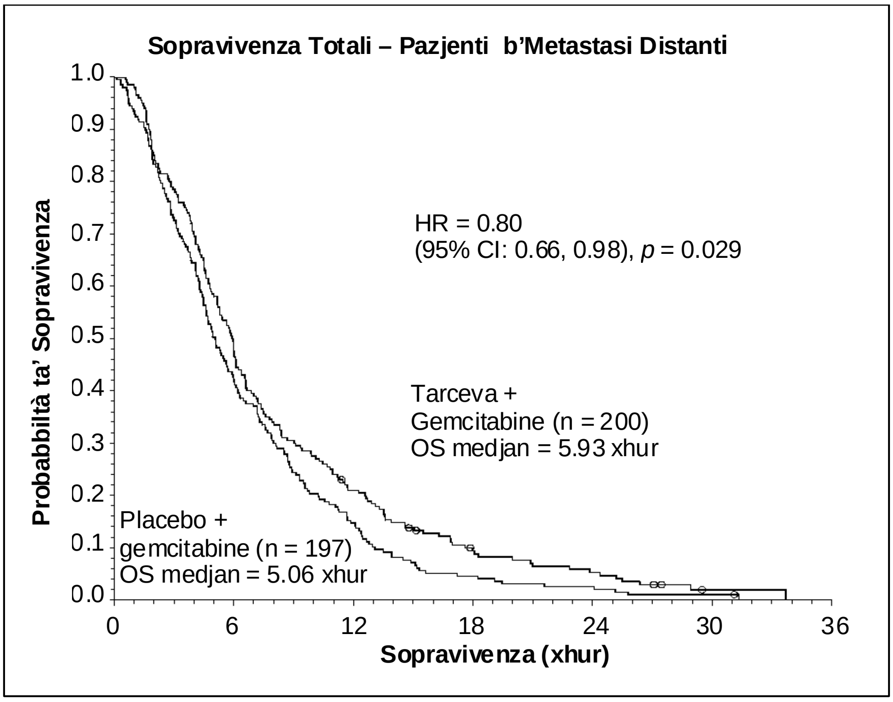
Il-linja bażi tal-karatteristiċi demografiċi u tal-marda tal-pazjenti kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta’ kura, ta’ Tarceva 100mg flimkien ma’ gemcitabine jew plaċebo flimkien ma’ gemcitabine, għajr għal proporzjon kemmxejn akbar ta’ nisa fil-grupp ta’ erlotinib/gemcitabine meta mqabbel mal-grupp plaċebo/gemcitabine:

Linja bażi	**Tarceva**	**Plaċebo**
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-populazzjoni b’intenzjoni li jiġu kkurati bbażżata fuq tagħrif ta’ sopravivenza ta’ wara l-kura. Ir-riżultati huma murija fit-tabella taħt (riżultati għall-grupp ta’ pazjenti b’kanċer metastatiku jew avvanzat lokalment huma derivati minn analiżi ta’ sottogrupp esploratorju)

Riżultat	**Tarceva (xhur)**	**Plaċebo (xhur)**	**Δ (xhur)**	**CI ta’ Δ**	**HR**	**CI ta’ HR**	**Valur-*P***
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 Avvanzata Lokalment							
Sopravivenza totali medjana	8.5	8.2	0.36	-2.43-2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
Sopravivenza totali medja	10.7	10.5	0.19	-2.43-2.69			





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

F'analiżi post-hoc, pazjenti fuq Tarceva li żviluppaw raxx kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabbla ma' pazjenti li ma żvilluppaw raxx (OS medjan 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.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment: Wara l-għotja mill-ħalq, erlotinib jilħaq l-għola livelli fil-plażma wara madwar 4 sigħat mid-dożaġġ orali. Studju f'volontiera normali u b'saħħithom ipprovda estimu tal-bijodisponibiltà assoluta ta' 59 %. L-espożizzjoni wara doża mill-ħalq tista' tiżdied bl-ikel.

Distribuzzjoni: Erlotinib għandu volum medju apparenti ta' distribuzzjoni 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 [NSCLC], u wieħed b'kanċer tal-larinġi) li ngħataw dożi kuljum ta' 150 mg ta' Tarceva mill-ħalq, kampjuni tat-tumur li ttieħdu minn operazzjoni fil-Ġurnata numru 9 tal-kura wrew konċetrazzjoni fit-tumur ta' erlotinib b'medja ta' 1,185 ng/g tat-tessut. Dan jikkorrispondi għall-medja totali ta' 63 % (raġġ 5-161 %) ta' l-għola 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 tikkorrespondi għal medja totali ta' 113 % (raġġ 88-130 %) ta' l-għola 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).

Metaboliżmu: 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 1B1 fit-tessut tat-tumur potenzjalment jikkontribwixxu għat-tneħħija metabolika ta' erlotinib.

Hemm tliet passaġġi prinċipali ta' metaboliżmu 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 bħala metaboliti ġol-ħmieġ (>90 %), bi tneħħija mill-kliewi tammonta għal biss kwantità żgħira (madwar 9 %) tad-doża mill-ħalq. Anqas minn 2 % tad-doża mogħtija mill-ħalq titneħħa bħala s-sustanza oriġinali. Analiżi tal-farmakokinetika ta' popolazzjoni f'591 pazjent li ngħataw Tarceva waħdu wriet medja apparenti ta' tneħħija ta' 4.47 l/siegħa b' half-life medjana ta' 36.2 sigħat. Għalhekk, il-ħin sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni ta' stat stabbli fil-plażma huwa maħsub li hu ta' madwar 7-8 tijiem.

Farmakokinetika f'popolazzjoni speċjali:

Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinnifikanti bejn it-tneħħija apparenti stmata u l-eta' 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 ipejjep. Żieda fil-konċetrazzjonijiet fis-serum tat-total tal-bilirubina u konċetrazzjonijiet ta' AAG kienu assoċjati ma' tnaqqis fit-tneħħija ta' erlotinib. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhux ċara. Iżda, dawk li qed ipejjpu kellhom żieda fir-rata' ta' tneħħija ta' erlotinib. Dan kien ikkonfermat fi studju farmakokinetika f'soġġetti f'saħħithom li ma jpejjpux u dawk li bħalissa qed ipejjpu, li ngħataw doża waħda mill-ħalq ta' 150 mg erlotinib. Il-medja ġejometrika ta' C_{max} kien ta' 1056 ng/mL f'dawk li ma jpejjpux u 689 ng/mL f'dawk li jpejjpu b' ratio medju ta' dawk li jpejjpu għal dawk li ma jpejjpux ta' 65.2 % (95 % CI: 44.3 sa' 95.9, p = 0.031). Il-medja ġejometrika ta' $AUC_{0\text{-}inf}$ kien ta' 18726 ng•h/mL f'dawk li ma jpejjpux u 6718 ng•h/mL f'dawk li jejpu b'ratio medju ta' 35.9 % (95 % CI: 23.7 sa' 54.3, p < 0.0001). Il-medja ġejometrika ta' C_{24h} kienet ta' 288 ng/mL f'dawk li ma jpejjpux u 34.8 ng/mL f'dawk li jpejjpu b' ratio medju ta' 12.1 % (95 % CI: 4.82 sa' 30.2, p = 0.0001).

Fi prova pivitali ta' Fażi III dwar NSCLC, dawk li kienu qed ipejjpu 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 jpejjpu iżda waqfu jew pazjenti li qatt ma pejjpu

(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, analiżi 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).

Ibbażat fuq ir-riżultati ta’ l-istudji farmakokinetiċi, dawk li bħalissa qed ipejpu għandhom jingħataw parir biex jiefqu jpejpu waqt li qed jieħdu Tarceva, għax jekk ma jgħamlux hekk il-konċetrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jonqsu.

Ibbażati fuq analiżi tal-farmakokinetika ta’ popolazzjoni, il-preżenza ta’ opioid wassal għal żieda ta’ madwar 11 % fl-espożizzjoni.

Sar analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ieħor li nkorpora riżultati ta’ erlotinib minn 204 pazjent b’kanċer tal-frixa li rċevew erlotinib flimkien ma’ gemcitabine. Dan l-analiżi wera li l-kovarjanti li affetwaw it-tneħħija f’pazjenti mill-istudju tal-frixa kienu simili ħafna għal dawk li ntwerew fl-analiżi tal-farmakokinetika ta’ qabel b’sustanza waħda. Ma ġewx identifikati effetti ta’ kovarjanti ġodda. L-għotja flimkien ta’ gemcitabine ma kellha l-ebda effett fuq it-tneħħija ta’ erlotinib mill-plażma.

Ma sarux studji speċifiċi f’pazjenti pedjatriċi u 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 ta’ l-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 tagħrif disponibbli dwar l-influwenza ta’ funzjoni ħażina tal-fwied severa fuq il-farmakokinetika ta’ erlotinib. F’analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, żieda fil-konċetrazzjonijiet fis-serum tat-total ta’ bilirubina kienet assoċjata ma’ tneħħija aktar bil-mod ta’ erlotinib.

Indeboliment renali: Erlotinib u l-metaboliti tiegħu mhux imneħħija b’mod sinnifikattiv mill-kliewi, għax anqas minn 9 % ta’ doża waħda titneħħa fl-awrina. F’analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinnifikanti bejn it-tneħħija ta’ erlotinib u t-tneħħija ta’ kreatinina, iżda m’hemmx tagħrif disponibbli dwar pazjenti li għandhom tneħħija ta’ kreatinina <15 ml/min.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

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 infjammazjoni, ħmura u twaqqigħ tax-xahar), ovarji (atrofija), fwied (nekrożi tal-fwied), kliewi (nekrozi papillari tal-kliewi u dilatazzjoni tat-tubi), u fil-passaġġ gastro-intestinali (l-istonku jdum aktar biex jitbattal u dijarea). Parametri taċ-ċelloli ħomor tad-demm naqsu u ċ-ċelloli bojod tad-demm, primarjament in-newtrofili, żdiedu. Kien hemm żdiediet f’ALT, AST u bilirubina relatati mal-kura. Dawn is-sejbiet ġew osservati f’espożizzjonijiet ħafna anqas minn espożizzjonijiet klinikament relevanti.

Ibbażat fuq il-mod ta’ azzjoni, erlotinib, għandu l-potenzjal li jkun teratoġeniku. Tagħrif minn testijiet dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien u fniek b’dożi li jqarrbu d-doża massima tollerata u/jew dożi li ħuma tossiċi għall-omm, wrew 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 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’ karċinoġeniċità ma sarux.

Reazzjoni fototossika ħafifa tal-ġilda ġiet osservata fil-firien wara rradjazzjoni bil-UV.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta’ sustanzi mhux attivi

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)

Linka griża għall-istampar:
Shellac (E904)
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide iswed (E172)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f’dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih

Strixxi tal-PVC issiġillati b’folja ta’ l-aluminju li fihom 30 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/05/311/002

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

19 ta' Settembru 2005

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita.

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tarceva 150 mg
Pillola miksija b'rita li fiha 150 mg erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride)

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita
Pilloli bojod għal safranin, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b' 'Tarceva 150' u logo stampati bil-kannella fuq naħa waħda.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (NSCLC):
Tarceva huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' manteniment f'pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira avanzat lokalment jew metastatiku b'marda stabbli wara 4 ċikli ta' kimoterapija preferita standàrd ibbażata fuq platinum.

Tarceva huwa indikat ukoll għall-kura ta' pazjenti b'kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira avvanzat lokalment jew metastatiku, wara li falla imqar kors wieħed minn qabel ta' kimoterapija.

Meta jiġi preskritt Tarceva, wieħed irid jikkonsidra l-fatturi assoċjati ma' sopravivenza itwal. F'pazjenti b'tumur negattivi għal EGFR 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 sessjoni 4.2 u 5.1).

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

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira:
Id-doża rrakkomandata ta' Tarceva hija ta' 150 mg mogħtija ta' l-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel.

Kanċer tal-frixa:
Id-doża rrakkomandata ta' Tarceva hija ta' 100 mg mogħtija ta' l-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 jiżvilluppawx raxx fl-ewwel 4 – 8 ġimgħat ta' kura, aktar kura b'Tarceva għandha tiġi assessjata mill-ġdid (ara sessjoni 5.1).

Meta jkun hemm bżonn aġġustament tad-doża, naqqas 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 modulaturi ta' CYP3A4 jista' jinħtieġ aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied: Erlotinib jiġi eliminat permezz ta' metaboliżmu 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 għandha tiġi kkunsidrata jekk iseħħu reazzjonijiet avversi severi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib ma kienux studjati f'pażjenti 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 bi problemi tal-kliewi (konċentrazzjoni tal-krejatinina fis-serum >1.5 drabi l-għola livell normali). Skond data farmakokinetika, ma jidhirx li hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif għal moderati renali (ara sezzjoni 5.2). L-użu ta' Tarceva f'pazjenti b'indeboliment sever renali mhux irrakkomandat.

Użu fit-tfal: Is-sigurtà u l-effikaċja ta' erlotinib ma kienux studjati f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena. L-użu ta' Tarceva f'pażjenti tfal mhux irrakkomandat.

Dawk li jpejpu: It-tipjip ta' sigaretti ntwera 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. L-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' doża ogħla mid-dożi rrakkomandati tal-bidu ma kienux stabbiliti f'pazjenti li jkomplu jpejpu s-sigaretti (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). Għalhekk dawk li bħalissa qed ipejpu għandhom jiġu rrakkomandati biex jieqfu mit-tipjip, peress li l-konċentrazzjonijiet ta' erlotinib fil-plażma f'dawk li jpejpu huma mnaqqsa meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva qawwija għal erlotinib jew għal xi sustanzi mhux attivi

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indutturi qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' erlotinib filwaqt li inibituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jwasslu għal tossiċità miżjuda. Kura flimkien ma' dawn it-tipi ta' aġenti trid tiġi evitata (ara sezzjoni 4.5).
Pażjenti li bħalissa jpejpu għandhom jiġu avżati sabiex jiefqu jpejpu, minħabba li l-konċetrazzjonijiet fil-plażma ta' erlotinib f'pazjenti li jpejpu huma mnaqqsa meta mqabbla ma' dawk li ma jpejpux. L-ammont ta' tnaqqis huwa probabbli li jkun klinikament sinnifikanti (ara sezzjoni 4.5).

Każijiet ta' episodji li jixbħu lill-marda interstizjali tal-pulmun (ILD), inkluż imwiet, ġew irrapurtati 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 avvanzati oħra. Fl-istudju kruċjali BR.21 f'NSCLC, l-inċidenża ta' ILD (0.8%) kien l-istess kemm fil-grupp plaċebo kif ukoll dak ta' Tarceva. 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 ikkurat bil-plaċebo flimkien ma' gemcitabine. L-inċidenża totali f'pazjenti kkurati b'Tarceva mill-istudji kollha (inkluż studji mhux kontrollati u studji b'kimoterapija fl-istess ħin) hija ta' madwar 0.6 % meta mqabbel ma' 0.2 % f'pazjenti fuq il-plaċebo. Dijanjosi rrappurtati f'pazjenti ssuspettati li għandhom episodji jixbħu lil ILD jinkudu pulmonite, pulmonite tar-radjazzjoni, pulmonite ta' l-ipersensittività,

pulmonite ta' l-interstizju, mard tal-interstizju tal-pulmun, bronkolité obliterattiva, fibrosi pulmonari, Sindromu ta' Diffikultà Respiratorja Akuta (ARDS), alveolite u nfiltrazzjoni fil-pulmun. Is-sintomi bdew minn ftit ġranet sa diversi xhur wara li nbdiet il-kura b'Tarceva. Fatturi li jikkonfondu jew jikkontribixxu bħal kimoterapija fl-istess ħin jew minn qabel, radjuterapija minn qabel, mard tal-parenkima tal-pulmun ġà eżistenti, mard metastatiku tal-pulmun, jew infezzjonijiet tal-pulmon, kienu frekwenti.

F'pazjenti li żviluppaw bidu akut ta' sintomi pulmonari bla spjegazzjoni ġodda u/jew progressivi, bħal qtugħ ta' nifs, sogħla u deni, il-kura 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 jiżvilluppaw tossiċità tixbaħ lil ILD. Jekk ILD hija ddijanjostikata, Tarceva għandu jitwaqqaf u kura xierqa tinbeda skond il-bżonn (ara sezzjoni 4.8).

Dijarea seħħet f'madwar 50 % tal-pazjenti fuq Tarceva u dijarea moderata jew qawwija għandha tiġi kkurata b' e.ż. 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 remettar assoċjat ma' deidrazzjoni, kura b'Tarceva trid titwaqqaf u miżuri xierqa jittieħdu għall-kura tad- deidrazzjoni (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti rari ta' ipokalemja 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 ħin 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 (mediċini li jittieħdu fl-istess waqt, sintomi jew mard jew kondizzjonijiet oħra li jippredisponu inkluż età avvanzata), kura b'Tarceva trid titwaqqaf u miżuri xierqa għandhom jittieħdu 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.

Każijiet rari ta' insuffiċjenza tal-fwied (inkluż imwiet) kienu rrappurtati waqt l-użu ta' Tarceva. Fatturi li jaggravaw inkludew mard tal-fwied eżistenti minn qabel jew l-użu fl-istess waqt ta' medikazzjonijiet epatotossiċi. Għalhekk, f'dawn il-pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat ittestjar perjodiku tal-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.

Pazjenti li qed jirċievu Tarceva huma f'riskju akbar li jiżviluppaw perforazzjoni gastro-intestinali, li kienet osservata b'mod mhux komuni. Pazjenti li qed jirċievu fl-istess waqt sustanzi anti-anġjoġeniċi, kortikosterojdi, 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).

Kienu rrapportati kundizzjonijiet bullużi, bl-infafet jew 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 bullużi, bl-infafet jew bil-qxur.

Waqt l-użu ta' Tarceva kienu rrapportati każijiet rari ħafna ta' perforazzjoni jew ulċerazzjoni tal-korneja. Disturbi tal-għajnejn oħra inkluż tkabbir mhux normali tax-xagħar ta' l-għajnejn, keratokonġuntivite sikka jew keratite kienu osservati waqt kura b'Tarceva u dawn jistgħu jkunu fatturi potenzjali ta' riskju għal perforazzjoni/ulċerazzjoni tal-korneja. Terapija b'Tarceva għandha tiġi interrotta jew imwaqqfa jekk il-pazjenti jkollhom disturbi akuti/li rkadaw fl-għajnejn bħal uġigħ fl-għajn (ara sezzjoni 4.8).

Il-pilloli fihom lattosju u għalhekk m'għandhomx jingħataw lill-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattosju, nuqqas ta' Lapp lactase jew tnaqqis ta' l-assorbiment ta' glukosju-gallatosju.

Erlotinib huwa kkaratterizzat b'nuqqas fis-solubilità f'pH aktar minn 5. Mediċini li jbiddlu l-pH tal-parti ta' fuq ta' l-apparat GI bħal inibituri tal-pompi tal-protoni, antagonisti ta' H2 u antaċidi, jistgħu jbiddlu s-solubilità ta' erlotinib u għalhekk il-biodisponibiltà tiegħu. Żieda fid-doża ta' Tarceva meta mogħtija flimkien ma' dawn is-sustanzi x'aktarx li ma tikkumpensax 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' H2 u antaċidi mhumiex magħrufa; iżda, biodisponibiltà mnaqqsa 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 jittieħdu mill-anqas 4 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta' kuljum ta' Tarceva.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru biss fl-adulti.

Elotinib 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'saħħita ta' CYP1A1 mhix magħrufa minħabba d-dehra limitata ħafna ta' CYP1A1 fit-tessut uman.

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

Kura minn qabel jew għotja fl-istess ħin ta' tarceva ma bidlux it-tneħħija tas-substrati prototipiċi ta' CYP3A4, midazolam u erythromycin, iżda dehru li jnaqqsu il-biodisponibiltà orali ta' midazolam b'sa 24%. Fi studju kliniku ieħor, erlotinib intwera li ma affettwax il-farmakokinetika ta' paclitaxel, susbtrat ta' CYP3A4/2C8, mogħti fl-istess ħin. Għalhekk, interazzjonijiet sinifikanti mat-tneħħija ta' substrati oħra ta' CYP3A4 huma improbabbli.

L-inibizzjoni ta' glukuronidazzjoni tista' tikkawża interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li huma substrati ta' UGT1A1 u jitneħħew esklusivament permeżż ta' dan il-passaġġ. Pazjenti b'ammont żgħir ta' UGT1A1 jew mard ġenetiku ta' glukuronidazzjoni (e.ż. 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-tneħħija metabolika ta' erlotinib. Interazzjonijiet potenzjali jistgħu jseħħu ma' sustanzi attivi li jiġu metabolizzati minn, jew huma inibituri jew indutturi ta' dawn l-enżimi.

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 e.ż. 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-konċetrazzjoni 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-għotja 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-għotja 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 mnaqqsa tistà tiġri wkoll b’indutturi oħra e.ż. phenytoin, carbamazepine, barbiturates jew St. Johns Wort (*hypericum perforatum*). L-użu ta’ dawn is-sustanzi attivi ma’ erlotinib trid issir b’attenzjoni. Kura alternattiva, mingħajr attività qawwija li tinduċi CYP3A4, trid tiġi kkunsidrata meta possibli.

Żieda fl-International Normalized Ratio (INR), u episodji ta’ fsada inkluż fsada gastro-intestinali ġew irrappurtati fi studji kliniċi, wħud assoċjati ma’ l-għotja flimkien ta’ warfarin (ara sezzjoni 4.8) u wħud ma’ l-għotja flimkien ta’ NSAID. Pazjenti li qed jieħdu warfarin jew anitkowagulaturi oħra ġejjin minn coumarin għandhom jiġu sorveljati regolarment għal tibdil fil-ħin prothrombin jew INR.

Ir-riżultati ta’ studju ta’ interazzjoni farmakokinetika indikaw tnaqqis sinnifikanti ta’ 2.8-, 1.5-, u 9-drabi AUC_{inf}, C_{max} u konċenrazzjoni tal-plażma f’24 siegħa, rispettivament, wara l-għotja ta’ Tarceva f’pazjenti li jpejpu meta mqabbla ma’ dawk li ma jpejpux (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, pazjenti li għadhom ipejpu għandhom jiġu mħeġġa biex jieqfu jpejpu malajr kemm jista’ jkun qabel ma jibdew kura b’Tarceva, minħabba li l-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ erlotinib jonqsu jekk ma jifqux. L-effett kliniku ta’ tnaqqis fl-espożizzjoni għadu ma ġiex assessjat formalment iżda huwa probabbli li huwa klinikament sinnifikanti.

Erlotinib huwa substrat tat-trasportatur tas-sustanza attiva ta’ P-glycoprotein. L-ġħotja 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 ġietx stabbilita. F’dawn iċ-ċirkostanżi jrid ikun hemm kawtela.

Erlotinib huwa kkaratterizzat minn tnaqqis fis-solubilità f’pH ta’ aktar minn 5. Mediċini li jbiddlu l-pH tal-parti ta’ fuq tas-sistema gastro-intestinali jistgħu jbiddlu s-solubilità ta’ erlotinib u b’hekk il-bijodisponibiltà tiegħu. L-għotja flimkien ta’ erlotinib ma’ omeprazole, inibitur tal-pompi tal-protoni (PPI), naqqsu l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjoni massima [C_{max}] b’ 46 % u 61 %, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda tibdil f’T_{max} jew fil-*half-life*. L-għoti ta’ Tarceva flimkien ma’ 300 mg ranitidine, antagonist tar-riċettur H2, jnaqqas l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjonijiet massimi [C_{max}] 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 waħdu, sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara ranitidine 150 mg b.i.d., l-espożizzjoni għal erlotinib [AUC] u l-konċentrazzjonijiet massimi [C_{max}] naqsu biss bi 15% u 17%, rispettivament. L-effett ta’ antaċidi fuq l-assorbiment ta’ erlotinib ma ġewx investigati iżda l-assorbiment jista’ jiġi mnaqqas, u b’hekk iwassal għall-livelli aktar baxxi fil-plażma. Bħala sommarju, it-taħlita ta’ erlotinib ma’ inbituri tal-pompi tal-protoni għandha tiġi evitata. Waqt kura b’Tarceva, jekk l-użu ta’ antaċidi huwa kkunsidrat bħala neċessarju, għandhom jittieħdu mill-anqas 4 sigħat qabel jew sagħtejn wara d-doża ta’ kuljum ta’ Tarceva. Jekk jiġi kkunsidrat l-użu ta’ ranitidine, dan għandu jintuża waħdu; i.e. Tarceva għandu jittieħed ta’ l-inqas sagħtejn qabel jew 10 sigħat wara d-dożaġġ ta’ ranitidine.

Fi studju ta’ fażi 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 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_{0-48} 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-famakokinetika ta’ erlotinib.

Capecitabine jista' jżid il-konċentrazzjonijiet ta' erlotinib. Meta erlotinib ingħata flimkien ma' capecitabine, kien hemm żieda statistikament sinifikanti fl-AUC ta' erlotinib u żieda żgħira f'C_{max} meta mqabbel mal-valuri osservati fi studju ieħor fejn erlotinib ingħata bħala aġent waħdu. Ma kien hemm l-ebda effetti sinifikanti ta' erlotinib fuq il-farmakokinetika ta' capecitabine.

4.6 Tqala u treddigħ

Ma sarux studji b'erlotinib f'nisa tqal. Studji fuq l-animali urew xi tossiċitá fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies mhux magħruf. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati sabiex jevitaw tqala waqt kura b'Tarceva. Għandhom jintużaw mezzi ta' kontraċezzjoni effettivi waqt il-kura, u għal ta' l-inqas ġimagħtejn wara li tintemm il-kura. Il-kura f'nisa tqal għandha titkompla biss jekk il-benefiċċju potenzjali għall-omm huwa akbar mir-riskji għall-fetu.

Mhux magħruf jekk erlotinib jintremiex fil-ħalib uman. Minħabba il-ħsara potenzjali lit-tarbija, l-ommijiet għandhom jiġu avżati biex ma jreddgħux waqt li qed jieħdu Tarceva.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira (Tarceva mgħoti bħala monoterapija):

Fi studju randomized u double-blind (BR.21; Tarceva mogħti bħala terapija tat-tieni preferenza), raxx (75 %) u dijarea (54 %) kienu l-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) komuni li ġew irrapportati. Ħafna kienu Grad 1/2 fis-severità u kienu kkontrollati mingħajr l-ebda intervent. Raxx u dijarea ta' Grad 3/4 seħħew f'9 % u 6 % rispettivament tal-pazjenti kkurati b'Tarceva u f'kull każ kien hemm 1 % tal-pazjenti li waqqfu l-istudju minħabba f'dan. Tnaqqis fid-doża minħabba raxx u dijarea kienet meħtieġa għal 6 % u 1 % tal-pazjenti, rispettivament. Fi studju BR.21, il-ħin medjan sakemm deher ir-raxx kien ta' tmint ijiem, u il-ħin medjan sakemm deheret id-dijarrea kien ta' 12-il ġurnata.

Ġeneralment, ir-raxx jidher bħala raxx ħafif jew moderat b'eritema u b'infafet u ponot, li jista' jseħħ jew jirkada f'postijiet esposti għax-xemx. Għall-pazjenti li huma esposti għax-xemx, jista' jkun irrakkomandat ilbies ta' protezzjoni, u/jew użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx (eż. li fiha minerali).

Effetti avversi li seħħew aktar ta' spiss (≥3 %) f'pazjenti kkurati b'Tarceva milli dawk fil-grupp plaċebo fl-istudju pivotal BR.21, u f'minn ta' l-inqas 10 % tal-pazjenti fil-grupp b'Tarceva, huma miġbura skond il-Grad National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) f' Tabella 1.

Tabella 1: ADRs komuni ħafna fl-istudju BR.21

	Erlotinib N = 485			**Plaċebo N = 242**		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu Ippreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Total ta' pazjenti b'kull AE	99	40	22	96	36	22
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet						
Infezzjoni*	24	4	0	15	2	0

	Erlotinib N = 485			Plaċebo N = 242		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu Ippreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Anoreksja	52	8	1	38	5	<1
Disturbi f l-għajnejn						
Konġuntivite	12	<1	0	2	<1	0
Keratokonġuntivite sikka	12	0	0	3	0	0
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali						
Qtugħ ta' nifs	41	17	11	35	15	11
Sogħla	33	4	0	29	2	0
Disturbi Gastro-intestinali						
Dijarea**	54	6	<1	18	<1	0
Nawsja	33	3	0	24	2	0
Rimettar	23	2	<1	19	2	0
Stomatite	17	<1	0	3	0	0
Uġigħ addominali	11	2	<1	7	1	<1
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda						
Raxx***	75	8	<1	17	0	0
Ħakk	13	<1	0	5	0	0
Ġilda xotta	12	0	0	4	0	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Għeja	52	14	4	45	16	4

* Infezzjonijiet severi, bi jew bla newtropenja, inkludew pnewmonja, sepsi u ċellulite.
** Tista' twassal għal deidrazzjoni, ipokalimja u insuffiċjenza renali.
*** Raxx inkluda dermatite acneiform.

Fi studju ieħor double-blind, randomized u kkontrollat bil-plaċebo ta' Fażi III, BO18192 (SATURN); Tarceva ingħata bħala manteniment wara kimoterapija preferita. SATURN twettaq fuq 889 pazjent b'NSCLC avanzat, rikorrenti jew metastatiku wara kimoterapija preferita standàrd ibbażata fuq platinum, ma kienux identifikati sinjali ta' sigurtà ġodda.

L-aktar ADRs frekwenti osservati f'pazjenti kkurati b'Tarceva fi studju BO18192 kienu raxx u dijarea (kull Grad 49% u 20%, rispettivament), li fil-biċċa l-kbira kienu ta' Grad 1/2 fis-severità tagħhom u maniġġabbli mingħajr l-ebda intervent. Raxx u dijarea ta' Grad 3 seħħew f'6% u fi 2% tal-pazjenti rispettivament. Ma kienux osservati raxx u dijarea ta' Grad 4. Raxx u dijarea wasslu għal waqfien ta' Tarceva f'1% u <1% tal-pazjenti, rispettivament. Kienet meħtieġa modifikazzjoni fid-doża (waqfien jew tnaqqis) minħabba raxx u dijarea fi 8.3% u fi 3% tal-pazjenti, rispettivament.

<u>Kanċer tal-frixa (Tarceva mgħoti flimkien ma' gemcitabine)</u>:

Fl-istudju pivitali 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. Fil-grupp ta' Tarceva flimkien ma' gemcitabine, raxx ta' Grad 3/4, u dijarea, kienu rrappurtati f'5 % tal-pazjenti. Il-ħin medjan sakemm deheru raxx u dijarrea kien ta' għaxart ijiem u ħmistax-il ġurnata rispettivament.

Fi 2 % tal-pazjenti, raxx u dijarrea t-tnejn irriżultaw fi tnaqqis fid-doża, u irriżultaw f'waqfien ta' l-istudju f'1 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Tarceva flimkien ma' gemcitabine.

Fl-istudju pivitali PA.3, effetti avversi li seħħew aktar ta' spiss (≥3 %) f'pazjenti kkurati b'Tarceva 100 mg flimkien ma' gemcitabine milli fil-grupp ikkurati bi plaċebo flimkien ma' gemcitabine, u li seħħew f'minn ta' l-anqas 10 % tal-pazjenti fil-grupp b'Tarceva 100 mg flimkien ma' gemcitabine, huma miġbura skond il-Grad National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) f' Tabella 2.

Tabella 2: ADRs komuni ħafna fl-istudju PA.3 (100 mg ko-orti)

	Erlotinib N = 259			**Plaċebo N = 256**		
Grad NCI-CTC	**Kull Grad**	**3**	**4**	**Kull Grad**	**3**	**4**
Terminu ppreferut MedDRA	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**	**%**
Total ta' pazjenti b'kull AE	99	48	22	97	48	16
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet						
Infezzjoni*	31	3	<1	24	6	<1
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Tnaqqis fil-piż	39	2	0	29	<1	0
Disturbi psikjatriċi						
Depressjoni	19	2	0	14	<1	0
Disturbi fis-sistema nervusa						
Uġigħ ta' ras	15	<1	0	10	0	0
Newropatija	13	1	<1	10	<1	0
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali						
Sogħla	16	0	0	11	0	0
Disturbi gastro-intestinali						
Dijarea**	48	5	<1	36	2	0
Stomatite	22	<1	0	12	0	0
Dispepsja	17	<1	0	13	<1	0
Gass fl-istonku	13	0	0	9	<1	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda						
Raxx***	69	5	0	30	1	0
Alopeċja	14	0	0	11	0	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Deni	36	3	0	30	4	0
Għeja	73	14	2	70	13	2
Tertir	12	0	0	9	0	0

* Infezzjonijiet severi, bi jew bla newtropenja, inkludew pulmonite, sepsi, u ċellulite.
** Tista' twassal għal deidrazzjoni, ipokalimja u insuffiċjenza renali.
*** Raxx inkluda dermatite acneiform.

Osservazzjonijiet Oħra:

Evalwazzjoni ta' sigurtà ta' Tarceva hija bbażata fuq riżultati minn aktar minn 1200 pazjent ikkurat b'ta' l-inqas doża waħda ta' 150 mg ta' Tarceva bħala monoterapija u aktar minn 300 pazjent li ngħataw Tarceva 100 jew 150 mg flimkien ma' gemcitabine.

Dawn it-termini li ġejjin qed jintużaw sabiex l-effetti mhux mixtieqa jitniżżlu skond il-frekwenza: komuni ħafna (>1/10); komuni(>1/100, <1/10); mhux komuni (>1/1000, <1/100); Rari (>1/10000, <1/1000); rari ħafna (<1/10,000) inkluż rapporti iżolati.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu osservati f'pazjenti li ngħataw Tarceva waħdu u f'pazjenti li ngħataw Tarceva flimkien ma' kimoterapija.
ADRs komuni ħafna huma ppreżentati f'Tabelli 1 u 2, ADRs f'kategoriji ta' frekwenzi oħra huma miġbura taħt.

Disturbi Gastro-intestinali:

Komuni:	Fsada gastro-intestinali. Fi studji kliniċi, uħud mill-każijiet ġew assoċjati ma' l-għotja fl-istess ħin ta' warfarin (ara sezzjoni 4.5) u xi wħud ma' l-għotja fl-istess ħin ta' NSAID.
Mhux komuni:	Perforazzjoni gastro-intestinali.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda:

Komuni:	Alopeċja.
Komuni (f'PA.3):	Ġilda xotta.
Komuni:	Paronikja.
Mhux komuni:	Xagħar eċċessiv, tibdil fix-xagħar tal-ħuġbejn u dwiefer fraġili u laxki.
Mhux komuni:	Reazzjonijiet ħfief tal-ġilda bħal iperpigmentazzjoni.
Rari ħafna:	Każijiet li jissuġġerixxu s-sindrome Stevens-Johnson/Nekroliżi epidermali tossika, li f'xi każijiet kienu fatali.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara:

Komuni ħafna (f'PA.3)	
Komuni (f'BR.21):	Anormalità fit-test tal-funzjoni tal-fwied (inkluż żieda f'alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], bilirubina). Dawn kienu ħafna drabi ħfief jew modetati fis-severità, temporanji jew assoċjati ma' metastasi fil-fwied.
Rari:	Każijiet rari ta' insuffiċjenza renali (inkluż imwiet) ġew irrappurtati waqt l-użu ta' Tarceva. Fatturi li aggravaw inkludew mard tal-fwied eżistenti minn qabel jew medikazzjonijiet epatotossiċi fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fl-għajnejn:

Komuni:	Keratite.
Komuni:	Konġuntivite fi studju PA.3.
Mhux komuni	Bidliet fix-xagħar ta' l-għajnejn (inkluż xagħar ta' l-għajnejn li jikbru l-ġewwa, tkabbir jew tħaxxin eċċessiv tax-xagħar ta' l-għajnejn).
Rari ħafna:	Ulċeri u perforazzjoni tal-korneja.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastanjali:

Komuni:	Epistassi
Mhux komuni:	Marda ta' l-interstizju tal-pulmun (ILD) serja, inkluż mwiet, f'pazjenti li rċevew Tarceva bħala kura għal NSCLC jew tumuri solidi avvanzati oħra (ara sezzjoni 4.4).

4.9 Doża eċċessiva

Dożi singoli mill-ħalq ta’ Tarceva sa’ 1000 mg ta’ erlotinib f’soġġetti f’saħħithom, u sa’ 1600 mg f’pazjenti bil-kanċer kienu ttollerati. Dożi ripetuti darbtejn kuljum ta’ 200 mg f’soġġetti f’saħħithom kienu ttollerati ftit li xejn wara biss ftit ġranet ta’ dożaġġ. Ibbażat fuq tgħarif minn dawn l-istudji, effetti avversi serji bħal dijarea, raxx u possibilment żieda fl-attività ta’ aminotransferases tal-fwied jistgħu jseħħu b’dożi aktar mid-doża rrakkomandata. F’każ ta’ suspett ta’ doża eċċessiva, Tarceva għandu jitwaqqaf u tinbeda kura sintomatika.

5. TAGĦRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: agent antinejoplastiku, Kodiċi ATC: L01XE03

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

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

Manteniment wara kimoterapija preferita:
L-effikaċja u s-sigurtà ta’ Tarceva bħala manteniment wara kimoterapija preferita għal NSCLC kienu murija fi prova randomized, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo (BO18192, SATURN). Dan l-istudju twettaq fuq 889 pazjent b’NSCLC avvanzat lokalment jew metastatiku li m’għamlux progress wara 4 ċikli ta’ kimoterapija doublet ibbażata fuq platinum. Il-pazjenti kienu randomized 1:1 biex jirċievu Tarceva 150 mg jew plaċebo mill-ħalq darba kuljum sal-progressjoni tal-marda. Il-mira primarja ta’ l-istudju kienet sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) fil-pazjenti kollha u f’pazjenti b’tumur pożittiv għal EGFR IHC. 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.

- Riżultati tal-popolazzjoni ITT:
L-analiżi primarja ta’ PFS fil-pazjenti kollha (n=889) uriet proporzjon ta’ periklu (HR) għall-PFS ta’ 0.71 (95 % CI, 0.62 sa 0.82; p<0.0001) fil-grupp ta’ Tarceva mqabbel mal-grupp tal-plaċebo. PFS medja kienet ta’ 22.4 ġimgħat fil-grupp ta’ Tarceva mqabbel ma’ 16.0-il ġimgħa fil-grupp tal-plaċebo. Ir-riżultati ta’ PFS kienu kkonfermati minn analiżi indipendenti ta’ l-iskans. Dejta dwar il-kwalità ta’ ħajja ma ssuġġerietx effett ta’ ħsara kkawżat minn erlotinib meta mqabbel mal-plaċebo.

Kienet osservata PFS HR ta’ 0.69 (95% CI, 0.58 sa 0.82; p < 0.0001) fil-popolazzjoni ko-primarja ta’ pazjenti b’tumuri pożittivi għal EGFR IHC (n=621). Il-PFS medja kienet ta’ 22.8 ġimgħat fil-grupp ta’ Tarceva (firxa 0.1 sa 78.9 ġimgħat) imqabbel ma’ 16.2 ġimgħat fil-grupp tal-plaċebo (firxa 0.1 sa 88.1 ġimgħa). Ir-rata ta’ sopravivenza mingħajr progressjoni wara 6 xhur kienet ta’ 27% u 16%, rispettivament għal Tarceva u plaċebo.

Rigward il-mira sekondarja ta’ sopravivenza globali, HR kien ta’ 0.81 (95% CI, 0.70 sa 0.95; p=0.0088). Is-sopravivenza globali medjana kienet ta’ 12.0-il xahar fil-grupp ta’ Tarceva kontra 11.0-il xahar fil-grupp ta’ plaċebo.

Pazjenti b’mutazzjonijiet li jattivaw EGFR kellhom l-akbar benefiċċju (n= 49, PFS HR=0.10, 95 % CI, 0.04 sa 0.25; p<0.0001). F’pazjenti b’tumuri EGFR tat-tip salvaġġ (n=388), l-HR ta’ PFS kien ta’ 0.78 (95% CI, 0.63 sa 0.96; p=0.0185) u l-HR tas-sopravivenza globali kien ta’ 0.77 (95% CI, 0.61 sa 0.97; p=0.0243).

- *Pazjenti b'Marda Stabbli wara l-kimoterapija:*
Pazjenti b'marda stabbli (SD) (n= 487) kellhom PFS HR ta' 0.68 (95% CI, 0.56 sa 0.83; p<0.0001; medjan ta' 12.1 ġimgħa fil-grupp ta' Tarceva u 11.3 ġimgħat fil-grupp tal-plaċebo) u HR ta' sopravivienza globali ta' 0.72 (95% CI, 0.59 sa 0.89; p= 0.0019; medjan ta' 11.9 xhur fil-grupp ta' Tarceva u 9.6 xhur fil-grupp tal-plaċebo).

L-effett fuq is-sopravivenza globali kien eżaminat fis-sottogruppi differenti ta' pazjenti b'SD li kienu qed jirċievu Tarceva. Dan ma wera l-ebda differenza kwalitattiva maġġuri bejn pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi (HR 0.67, 95% CI, 0.48-0.92) u dawk b'karċinoma taċ-ċelluli mhux skwamużi (HR 0.76, 95% CI 0.59-1.00) u bejn pazjenti b'mutazzjonijiet li jattivaw EGFR (HR 0.48, 95% 0.14-1.62) u dawk mingħajr mutazzjonijiet li jattivaw EGFR (HR 0.65, 95% CI 0.48-0.87).

Kura wara falliment ta' mill-inqas kors wieħed ta' kimoterapija minn qabel:
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva bħala terapija tat-tieni/ tielet preferenza intweriet fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo (BR.21), f'731 pazjent b'NSCLC lokalment avvanzat jew li mmetastatizza wara falliment ta' minn ta' l-inqas kors wieħed ta' kimoterapija. L-pazjenti kienu magħżula bl-addoċċ 2:1 biex jingħataw Tarceva 150 mg jew plaċebo mill-ħalq darba kuljum. L-miri ta' l-istudju inkludew sopravivenza totali, sopravivenza mingħajr żvilupp (PFS), rata ta' rispons, tul tar-rispons, żmien sakemm is-sintomi relatati mal-kanċer tal-pulmun (sogħla, qtugħ ta' nifs u uġigħ) jiddeterjoraw, u sikurtà. L-mira primarja kienet 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 disgħin fil-mija u 92 % tal-pazjenti kollha fil-gruppi b'Tarceva u plaċebo, rispettivament, kienu rċevew minn qabel kors li kien fih platinum u 36 % u 37 % tal-pazjenti kollha, rispettivament, ingħataw kura minn qabel b'taxane.

Il-hazard ratio (HR) aġġustat għall-imwiet fil-grupp b' Tarceva relattiv għall-grupp plaċebo 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-plaċebo, 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-plaċebo (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, CI 0.6-1.0) jew 0-1 (HR = 0.73, 0.6-0.9), rġiel (HR = 0.76, CI 0.6-0.9) jew pazjenti nisa (HR = 0.80, CI 0.6-1.1), pazjenti b'eta' < 65 sena (HR = 0.75, CI 0.6-0.9) jew pazjenti ixjaħ (HR = 0.79, CI 0.6-1.0), pazjenti li ħadu kors minn qabel (HR = 0.76, CI 0.6-1.0) jew ħadu aktar minn kors wieħed minn qabel (HR = 0.75, CI 0.6-1.0), Kawkasu (HR = 0.79, CI 0.6-1.0) jew pazjenti Asjatiċi (HR = 0.61, 0.4-1.0), pazjenti b'adenokarċinoma (HR = 0.71, CI 0.6-0.9) jew karċinoma squamous cell (HR = 0.67, CI 0.5-0.9), iżda mhux f'pazjenti b'istoloġijiet oħra (HR 1.04, CI 0.7-1.5), pazjenti b'marda f'stadju IV fil-ħin tad-dijanjosi (HR = 0.92, CI 0.7-1.2) jew b' marda < stadju IV fil-ħin tad-dijanjosi (HR = 0.65, 0.5-0.8). Pazjenti li qatt ma pejpu ħadu ħafna aktar benefiċċju minn erlotinib (sopravivenza HR = 0.42, CI 0.28-0.64) meta mqabbla ma' pazjenti li qed ipejpu jew kienu jpejpu (HR = 0.87, 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 (CI 0.49-0.94) għall-pazjenti li kellhom tumuri posittivi għal EGFR u 0.93 (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-ċelloli tat-tumur jieħdu l-kulur). Fil-55 % tal-pazjenti li fadal, bi stat mhux mgħaruf ta' espressjoni ta' EGFR, il-hazard ratio kien ta' 0.77 (CI 0.61-0.98).

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

Ir-rata ta' rispons oġġettiv minn RECIST fil-grupp ta' Tarceva kien ta' 8.9 % (95 % CI, 6.4 to 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 ġimgħat, u jvarja minn 9.7 sa' 57.6+ ġimgħat. 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 plaċebo (p=0.004).

Benefiċċju ta' sopravivenza ta' Tarceva ġie osservat ukoll f'pazjenti li ma laħqux l-iskop ta' rispons mit-tumur (minn RECIST). Dan kien evidenza 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 uġigħ jiddeterjoraw, kontra l-plaċebo.

<u>Kanċer tal-frixa (Tarceva mogħti flimkien ma' gemcitabine fi studju PA.3):</u>

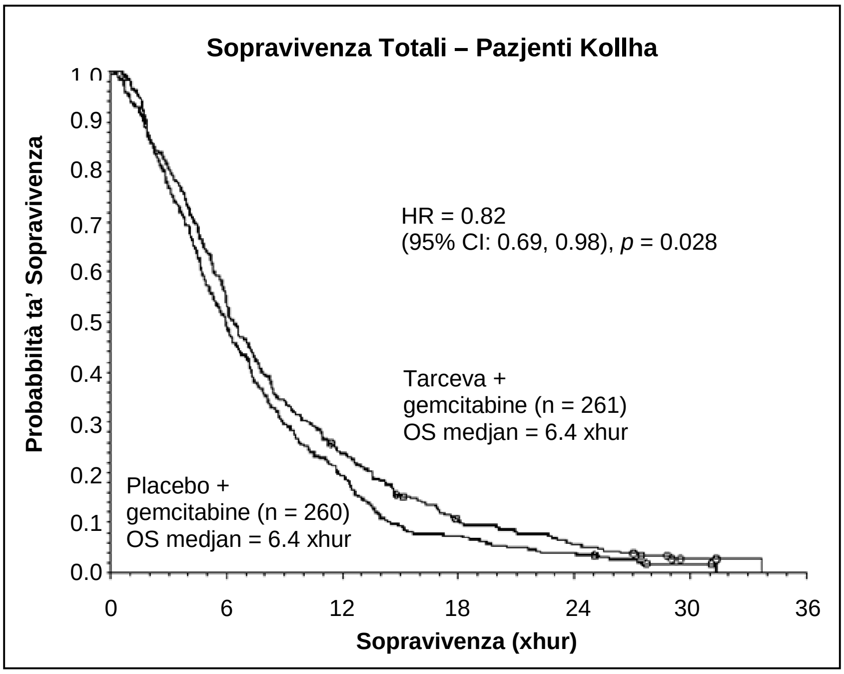
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Tarceva flimkien ma' gemcitabine bħala l-kura preferita kienu studjati fi prova randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti b'kanċer tal-frixa lokalment avvanzat, li ma jistgħax jitneħħa kirurġikament, jew li mmetastatizza. L-pazjenti kienu magħżula bl-addoċċ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

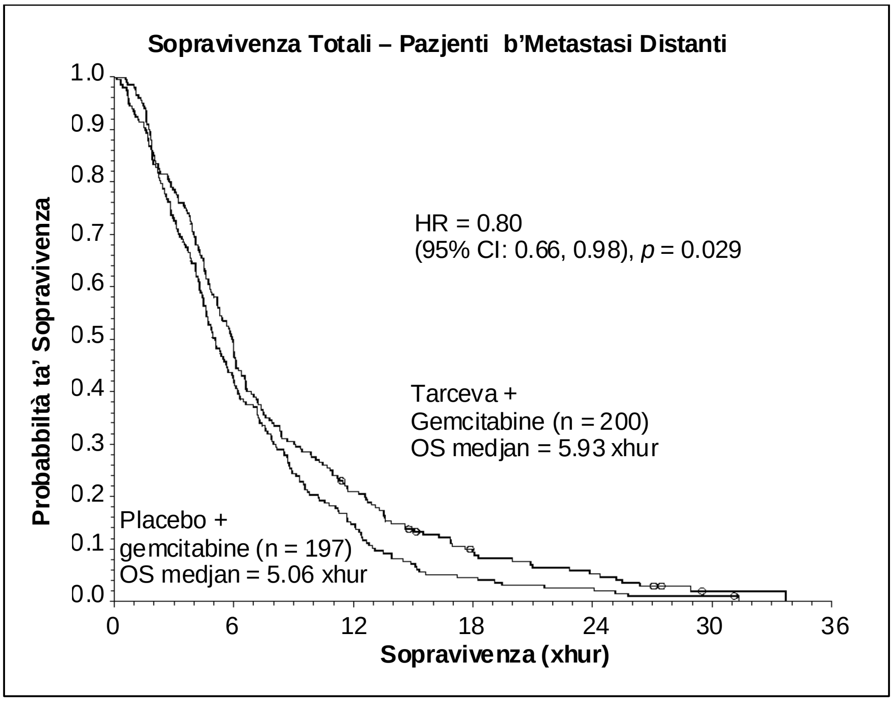
Il-linja bażi tal-karatteristiċi demografiċi u tal-marda tal-pazjenti kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta' kura, ta' Tarceva flimkien ma' gemcitabine jew plaċebo flimkien ma' gemcitabine, għajr għal proporzjon kemmxejn akbar ta' nisa fil-grupp ta' erlotinib/gemcitabine meta mqabbel mal-grupp plaċebo/gemcitabine:

Linja bażi	**Tarceva**	**Plaċebo**
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-populazzjoni b'intenzjoni li jiġu kkurati bbażżata fuq tagħrif ta' sopravivenza ta' wara l-kura. Ir-riżultati huma murija fit-tabella taħt (riżultati għall-grupp ta' pazjenti b'kanċer metastatiku jew avvanzat lokalment huma derivati minn analiżi ta' sottogrupp esploratorju)

Riżultat	**Tarceva (xhur)**	**Plaċebo (xhur)**	**Δ (xhur)**	**CI ta' Δ**	**HR**	**CI ta' HR**	**Valur-*P***
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 Avvanzata Lokalment							
Sopravivenza totali medjana	8.5	8.2	0.36	-2.43-2.96	0.93	0.65-1.35	0.713
Sopravivenza totali medja	10.7	10.5	0.19	-2.43-2.69			





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

F'analiżi post-hoc, pazjenti fuq Tarceva li żviluppaw raxx kellhom sopravivenza totali itwal meta mqabbla ma' pazjenti li ma żvilluppaw raxx (OS medjan 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.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment: Wara l-għotja mill-ħalq, erlotinib jilħaq l-għola livelli fil-plażma wara madwar 4 sigħat mid-dożaġġ orali. Studju f'volontiera normali u b'saħħithom ipprovda estimu tal-bijodisponibiltà assoluta ta' 59 %. L-espożizzjoni wara doża mill-ħalq tista' tiżdied bl-ikel.

Distribuzzjoni: Erlotinib għandu volum medju apparenti ta' distribuzzjoni 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 [NSCLC], u wieħed b'kanċer tal-larinġi) li ngħataw dożi kuljum ta' 150 mg ta' Tarceva mill-ħalq, kampjuni tat-tumur li ttieħdu minn operazzjoni fil-Ġurnata numru 9 tal-kura wrew konċetrazzjoni fit-tumur ta' erlotinib b'medja ta' 1,185 ng/g tat-tessut. Dan jikkorrispondi għall-medja totali ta' 63 % (raġġ 5-161 %) ta' l-għola 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 tikkorrespondi għal medja totali ta' 113 % (raġġ 88-130 %) ta' l-għola 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).

Metaboliżmu: 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 1B1 fit-tessut tat-tumur potenzjalment jikkontribwixxu għat-tneħħija metabolika ta' erlotinib.

Hemm tliet passaġġi prinċipali ta' metaboliżmu 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 bħala metaboliti ġol-ħmieġ (>90 %), bi tneħħija mill-kliewi tammonta għal biss kwantità żgħira (madwar 9 %) tad-doża mill-ħalq. Anqas minn 2 % tad-doża mogħtija mill-ħalq titneħħa bħala s-sustanza oriġinali. Analiżi tal-farmakokinetika ta' popolazzjoni f'591 pazjent li ngħataw Tarceva waħdu wriet medja apparenti ta' tneħħija ta' 4.47 l/siegħa b' half-life medjana ta' 36.2 sigħat. Għalhekk, il-ħin sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni ta' stat stabbli fil-plażma huwa maħsub li hu ta' madwar 7-8 tijiem.

Farmakokinetika f'popolazzjoni speċjali:

Ibbażat fuq analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinnifikanti bejn it-tneħħija apparenti stmata u l-eta' 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 ipejjep. Żieda fil-konċetrazzjonijiet fis-serum tat-total tal-bilirubina u konċetrazzjonijiet ta' AAG kienu assoċjati ma' tnaqqis fit-tneħħija ta' erlotinib. Ir-rilevanza klinika ta' dawn id-differenzi mhux ċara. Iżda, dawk li qed ipejpu kellhom żieda fir-rata' ta' tneħħija ta' erlotinib. Dan kien ikkonfermat fi studju farmakokinetika f'soġġetti f'saħħithom li ma jpejpux u dawk li bħalissa qed ipejpu, li ngħataw doża waħda mill-ħalq ta' 150 mg erlotinib. Il-medja ġejometrika ta' C_{max} kien ta' 1056 ng/mL f'dawk li ma jpejpux u 689 ng/mL f'dawk li jpejpu b' ratio medju ta' dawk li jpejpu għal dawk li ma jpejpux ta' 65.2 % (95 % CI: 44.3 sa' 95.9, p = 0.031). Il-medja ġejometrika ta' $AUC_{0\text{-}inf}$ kien ta' 18726 ng•h/mL f'dawk li ma jpejpux u 6718 ng•h/mL f'dawk li jejpu b'ratio medju ta' 35.9 % (95 % CI: 23.7 sa' 54.3, p < 0.0001). Il-medja ġejometrika ta' C_{24h} kienet ta' 288 ng/mL f'dawk li ma jpejpux 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 pivitali 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 pejpu

(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, analiżi 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).

Ibbażat fuq ir-riżultati ta' l-istudji farmakokinetiċi, dawk li bħalissa qed ipejpu għandhom jingħataw parir biex jiefqu jpejpu waqt li qed jieħdu Tarceva, għax jekk ma jgħamlux hekk il-konċetrazzjonijiet fil-plażma jistgħu jonqsu.

Ibbażati fuq analiżi tal-farmakokinetika ta' popolazzjoni, il-preżenza ta' opioid wassal għal żieda ta' madwar 11 % fl-espożizzjoni.

Sar analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ieħor li nkorpora riżultati ta' erlotinib minn 204 pazjent b'kanċer tal-frixa li rċevew erlotinib flimkien ma' gemcitabine. Dan l-analiżi wera li l-kovarjanti li affetwaw it-tneħħija f'pazjenti mill-istudju tal-frixa kienu simili ħafna għal dawk li ntwerew fl-analiżi tal-farmakokinetika ta' qabel b'sustanza waħda. Ma ġewx identifikati effetti ta' kovarjanti ġodda. L-għotja flimkien ta' gemcitabine ma kellha l-ebda effett fuq it-tneħħija ta' erlotinib mill-plażma.

Ma sarux studji speċifiċi f'pazjenti pedjatriċi u 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 ta' l-$AUC_{0\text{-}t}$ 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 tagħrif disponibbli dwar l-influwenza ta' funzjoni ħażina tal-fwied severa fuq il-farmakokinetika ta' erlotinib. F'analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, żieda fil-konċetrazzjonijiet fis-serum tat-total ta' bilirubina kienet assoċjata ma' tneħħija aktar bil-mod ta' erlotinib.

Indeboliment renali: Erlotinib u l-metaboliti tiegħu mhux imneħħija b'mod sinnifikattiv mill-kliewi, għax anqas minn 9 % ta' doża waħda titneħħa fl-awrina. F'analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma ġiet osservata l-ebda relazzjoni klinikament sinnifikanti bejn it-tneħħija ta' erlotinib u t-tneħħija ta' kreatinina, iżda m'hemmx tagħrif disponibbli dwar pazjenti li għandhom tneħħija ta' kreatinina <15 ml/min.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

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 infjammazjoni, ħmura u twaqqigħ tax-xahar), ovarji (atrofija), fwied (nekrożi tal-fwied), kliewi (nekrozi papillari tal-kliewi u dilatazzjoni tat-tubi), u fil-passaġġ gastro-intestinali (l-istonku jdum aktar biex jitbattal u dijarea). Parametri taċ-ċelloli ħomor tad-demm naqsu u ċ-ċelloli bojod tad-demm, primarjament in-newtrofili, żdiedu. Kien hemm żdiediet f'ALT, AST u bilirubina relatati mal-kura. Dawn is-sejbiet ġew osservati f'espożizzjonijiet ħafna anqas minn espożizzjonijiet klinikament relevanti.

Ibbażat fuq il-mod ta' azzjoni, erlotinib, għandu l-potenzjal li jkun teratoġeniku. Tagħrif minn testijiet dwar it-tossiċità riproduttiva fil-firien u fniek b'dożi li jqarrbu d-doża massima tollerata u/jew dożi li ħuma tossiċi għall-omm, wrew 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 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' karċinoġeniċità ma sarux.

Reazzjoni fototossika ħafifa tal-ġilda ġiet osservata fil-firien wara rradjazzjoni bil-UV.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

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)

Linka kannella għall-istampar:
Shellac (E904)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Strixxi tal-PVC issiġillati b'folja ta' l-aluminju li fihom 30 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/05/311/003

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

19 ta' Settembru 2005

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

ANNESS II

A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

A. DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Roche Pharma AG
Emill-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA’ L-UŻU MINGĦAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f’dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OĦRA**

Sistema ta’ l-immaniġġar tar-riskju
Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jimpenja ruħu li jwettaq l-istudji u l-attivitajiet addizzjonali ta’ farmakovigilanza kif inhu deskritt fil-Pjan ta’ Farmakoviġilanza, kif miftiehem f’verżjoni 1.1 tas-Sistema ta’ l-Immaniġġar tar-Riskju (RMP) ippreżentata f’Modulu 1.8.2. tal-Applikazzjoni għall-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u aġġornamenti sussegwenti tal-RMP kif deċiż mis-CHMP.

Kif imsemmi fil-Linji Gwida tas-CHMP fuq is-Sistemi ta’ l-Immaniġġjar tar-Riskju għall-prodotti mediċinali għall-użu fil-bniedem, l-RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat mar-Rapport Perjodiku ta’ Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk, għandu jiġi ppreżentat RMP aġġornat
- Meta tasal informazzjoni ġdida li jista’ jkollha impatt fuq l-Ispeċifikazzjonijiet ta’ Sigurtà kurrenti, fuq is-Sistema ta’ Farmakoviġilanza jew fuq l-attivitajiet ta’ minimizzazzjoni tar-riskju
- Fi żmien 60 jum ta’ meta għandu jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskju)
- Meta l-EMEA titlob din l-informazzjoni

ANNESS III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTA

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PAKKETT TA’ BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 25 mg pilloli miksija b’rita
Erlotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 25 mg ta’ erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride).

3. LISTA TA’ SUSTANZI MHUX ATTIVI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA’ META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/05/311/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tarceva 25 mg

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 25 mg pilloli miksija b'rita
Erlotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Ltd.

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita
Erlotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA’ L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/05/311/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tarceva 100 mg

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 100 mg pilloli miksija b'rita
Erlotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Ltd.

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita
Erlotinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola fiha 150 mg ta' erlotinib (bħala erlotinib hydrochloride)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

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

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAĦAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/05/311/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

tarceva 150 mg

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tarceva 150 mg pilloli miksija b'rita
Erlotinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Roche Registration Ltd.

3. DATA TA' META JISKADI

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

FULJETT TA' TAGĦRIF: INFORMAZZJONI GĦAL MIN QED JAGĦMEL UŻU MINNU

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 tieħu din il-mediċina
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew ill-ispiżjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Tarceva u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tieħu Tarceva
3. Kif għandek tieħu Tarceva
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Tarceva
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU TARCEVA U GĦALXIEX JINTUŻA

Tarceva huwa prodott mediċinali li jintuża fil-kura tal-kanċer billi jipprevjeni l-attività ta' protejina msejħa riċettur tal-fattur ta' l-iżvilupp fl-epidermidi. Din il-protejina hija magħrufa li hi nvoluta fl-iżvilupp u tixrid taċ-ċelloli tal-kanċer.

Din il-mediċina tista' tiġi preskritta lilek jekk għandek kanċer tal-pulmun mhux taċ-ċellula żgħira fi stat avvanzat. Tista' tiġi preskritta jekk il-marda tiegħek tibqa' fil-biċċa l-kbira mhux mibdula wara kimoterapija tal-bidu, jew jekk kimoterapija mogħtija qabel ma kienetx ta' għajnuna biex twaqqaf il-marda tiegħek.

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

2. QABEL MA TIEĦU TARCEVA

Tieħux Tarceva:
- jekk inti allerġiku/a (tbati minn sensittività eċċessiva) għal erlotinib jew sustanzi oħra ta' Tarceva

Oqgħod attent ħafna b'Tarceva:
- jekk qed tieħu mediċini oħra li jistgħu jżidu jew inaqqsu l-ammont ta' erlotinib fid-demm tiegħek (per eżempju kura kontra l-fungu bħal ketoconazole, protease inhibitors, erythromycin, clarithromycin, phenytoin, carbamazepine, barbiturates, rifampicin, ciprofloxacin, omeprazole, ranitidine jew St. John's Wort). F'ċertu każijiet dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-effikaċjà 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-mediċini sakemm qed tieħu Tarceva.
- Jekk qed tieħu mediċini li jraqqu d-demm (bħal warfarina u derivati oħra ta' coumarin) minħabba li Tarceva jista' jżid ir-riskju ta' fsada u t-tabib tiegħek irid jissorveljak regolarment permezz ta' testijiet tad-demm.

Ara isfel “Meta tieħu mediċini oħra”.

Trid tgħid lit-tabib tiegħek:

- jekk għandek diffikultà f’daqqa biex tieħu n-nifs assoċjata ma’ sogħla jew deni, għax it-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jikkurak b’mediċini oħra u jinterrompi l-kura tiegħek b’Tarceva;
- jekk għandek dijarea, għax it-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn jikkurak b’mediċini 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 għandek uġigħ sever fl-addome, nfafet jew tqaxxir sever tal-ġilda, jew problemi fl-għajnejn akuti jew li rkadew (per eżempju uġigħ fl-għajn). It-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn iwaqqaf il-kura tiegħek temporanjament jew għal kollox.

Ara wkoll sezzjoni 4 “Effetti sekondarji li jista’ jkollu”.

Mhux magħruf jekk Tarceva ikollux effetti differenti jekk il-fwied jew il-kliewi tiegħek mhux qed jaħdmu normali. Il-kura b’din il-mediċina mhux irrakkomandata jekk għandek mard sever tal-fwied jew mard sever tal-kliewi.
It-tabib tiegħek għandu jikkurak b’kawtela jekk għandek marda ta’ glucuronidazzjoni bħas-sindromu ta’ Gilbert.
Inti avżat biex tieqaf tpejjep jekk qed tiġi kkurat b’Tarceva għax it-tipjip jista’ jnaqqas l-ammont tal-mediċina tiegħek fid-demm.

Meta tieħu mediċini oħra:
Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Meta tieħu tuża Tarceva ma’ l-ikel u max-xorb:
Tieħux Tarceva ma’ l-ikel.

Tfal u adoloxxenti
Ma sarux studji b’Tarceva f’pazjenti taħt l-età ta’ 18-il sena. Il-kura b’din il-mediċina mhux irrakkomandata għat-tfal u adoloxxenti.

Tqala u treddigħ
Evita li tinqabad tqila waqt li qed tiġi kkurata b’Tarceva. Jekk tista’ tinqabad tqila uża kontraċezzjoni adegwata waqt il-kura, u għal ta’ l-anqas ġimagħtejn wara li tieħu 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.
Itlob il-parir tat-tabib jew ta’ l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.
Treddax jekk qed tiġi kkurata b’Tarceva.

Sewqan u tħaddim ta’ magni:
Ma sarux studji b’Tarceva dwar l-effetti possibli fuq l-abilità li ssuq jew tħaddem magni, iżda mhux probabbli li l-kura tiegħek taffettwa din l-abilità.

Tagħrif importanti dwar xi wħud mis-sustanzi ta’ Tarceva:
Tarceva fih zokkor li jissejjaħ lactose monohydrate. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Tarceva.

3. KIF GĦANDEK TIEĦU TARCEVA

Dejjem għandek tieħu Tarceva skond il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma’ l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Il-pillola għandha tittieħed ta’ l-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-ċellola 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 dożaġġi differenti Tarceva hija disponibbli f'qawwiet ta' 25 mg, 100 mg jew 150 mg.

Jekk tieħu Tarceva aktar milli suppost:
Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih.
Għandu mnejn ikollok żieda ta' l-effetti sekondarji u t-tabib tiegħek għandu mnejn jinterrompi l-kura tiegħek.

Jekk tinsa tieħu Tarceva:
Jekk tinsa doża waħda jew aktar ta' Tarceva, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek malajr kemm jista' jkun.
M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Tarceva:
Huwa mportanti li tibqa tieħu Tarceva kuljum, sakemm kitiblek li tieħdu t-tabib tiegħek.
Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bħal kull mediċina oħra, Tarceva jista' jkollu effetti sekondarji.

Effetti sekondarji komuni ħafna (jseħħu f'aktar minn 1 minn kull 10 pazjenti) huma raxx u dijarea, kif ukoll ħakk, ġilda xotta, jaqa' x-xahar, irritazzjoni ta' l-għajnejn minħabba konġuntivite/ keratokonġuntivite, nuqqas ta' aptit, tnaqqis fil-piż, nawsja, rimettar, irritazzjoni tal-ħalq, uġigħ fl-istonku, indigistjoni, gass, għeja, deni, rogħda ta' bard, diffikultà biex tieħu n-nifs, sogħla, infezzjoni, uġigħ ta' ras, sensazzjoni mibdula fil-ġilda jew tirżiħ fl-estremitajiet,dipressjoni u testijiet tad-demm tal-funzjoni tal-fwied mhux normali. F'każijiet rari (li seħħew f'inqas minn 1 kull 1000 pazjent), kienet osservata insuffiċjenza tal-fwied. Jekk it-testijiet tad-demm tiegħek jindikaw bidliet severi fil-funzjoni tal-fwied, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn iwaqqaf il-kura tiegħek. Dijarea persistenti u severa tista' twassal għal pottassju baxx fid-demm u falliment tal-kliewi, speċjalment jekk qed tirċievi kura ta' kimoterapija oħra fl-istess waqt. Jekk ikollok dijarea aktar severa jew persistenti kellem lit-tabib tiegħek minnufih għax it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkurak l-isptar.

Raxx jista' jseħħ jew jirkada f'postijiet esposti għax-xemx. Jekk inti espost għax-xemx, jista' jkun irrakkomandat ilbies ta' protezzjoni, u/jew użu ta' krema ta' protezzjoni mix-xemx (eż. li fiha minerali).

Effetti sekondarji komuni (jseħħu f'anqas minn 1 minn kull 10 pazjenti) huma fsada mill-istonku jew l-intestini u fsada mill-imnieħer u irritazzjoni tal-għajnejn minħabba keratite.

Kellem lit-tabib malajr kemm jista' jkun jekk issofri minn xi effett sekondarju msemmija fuq. F'xi każijiet it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn innaqqas id-doża tiegħek ta' Tarceva jew jinterrompi l-kura.

Effett sekondarju serju mhux komuni (jseħħu f'anqas minn 1 minn kull 100 pazjenti) huwa forma rari ta' irritazzjoni tal-pulmun imsejjaħ marda interstizjali tal-pulmun. Din il-marda tista' tkun konnessa ukoll mal-progressjoni naturali tal-kondizzjoni medika tiegħek u f'xi każijiet jista' jkollha tmiem fatali. Jekk tiżżviluppa sintomi bħal diffikultà f'daqqa biex tieħu n-nifs flimkien ma' sogħola jew deni **kellem lit-tabib tiegħek minnufih** għax jista' jkun li qed issofri minn din il-marda. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf għal kollox il-kura tiegħek b'Tarceva.

Kienu osservati bidliet fix-xagħar u fid-dwiefer. Ġeneralment dawn il-każijiet ma kienux serji. Dawn kienu jinkludu reazzjonijiet infjammatorji madwar id-dwiefer ta' l-idejn (komuni), xagħar żejjed fil-ġisem u fil-wiċċ b'disinn ta' distribuzzjoni maskili (mhux komuni), bidliet fix-xagħar ta' l-għajnejn u l-ħuġbejn (mhux komuni), u dwiefer fraġili u laxki (mhux komuni).

Perforazzjonijiet gastro-intestinali kienu osservati b'mod mhux komuni (jseħħu f'inqas minn 1 minn kull 100 pazjent). Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek uġigħ sever fl-addome. Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk kellek ulċeri peptiċi jew marda divertikulari fil-passat, għax dawn jistgħu jżidu dan ir-riskju.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati b'mod rari ħafna (f'inqas minn 1 minn kull 10,000 pazjent): każijiet ta' ulċerazzjoni jew perforazzjoni tal-korneja, nfafet jew tqaxxir sever tal-ġilda (jissuġġerixxu s-sindrome ta' Stevens-Johnson).

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN TARCEVA

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGĦRIF

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), skond il-qawwa.
- **Is-sustanzi l-oħra** huma:
  Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, sodium starch glycolate Type A, sodium laurilsulfate, magnesium stearate.
  Rita tal-pillola: hypromellose, hydroxypropyl cellulose, titanium dioxide, macrogol.
  Linka għall-istampar:
  Tarceva 25 mg: shellac, iron oxide isfar
  Tarceva 100mg: shellac, iron oxide isfar, iron oxide iswed, titanium dioxide
  Tarceva 150 mg: shellac, iron oxide aħmar

Id-Dehra ta' Tarceva u l-kontenuti tal-pakkett:

Tarceva 25 mg hija pprovduta bħala pillola miksija b'rita, tonda, ta' kulur abjad għal safrani b' 'Tarceva 25' u logo stampati bl-isfar kannellin fuq naħa waħda u hija disponibbli f'pakketti ta' 30 pillola.
Tarceva 100 mg hija pprovduta bħala pillola miksija b'rita, tonda, ta' kulur abjad għal safrani b' 'Tarceva 100' u logo stampati bil-griż fuq naħa waħda u hija disponibbli f'pakketti ta' 30 pillola.
Tarceva 150 mg hija pprovduta bħala pillola miksija b'rita, tonda, ta' kulur abjad għal safrani b' 'Tarceva 150' u logo stampati bil-kannella fuq naħa waħda u hija disponibbli f'pakketti ta' 30 pillola.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq u l-Manifattur:

Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur:
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq.

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 46 40 50 00

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

Malta
(Ara United Kingdom)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 – 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'{MM/YYYY}**.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.