

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nexavar 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' sorafenib (bħala tosylate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita, ħomor, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, imnaqqxa bis-salib ta' Bayer fuq naħa u "200" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karċinoma epatoċellulari

Nexavar huwa indikat għall-kura ta' karċinoma epatoċellulari (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma taċ-ċellula renali

Nexavar huwa indikat għall-kura ta' pazjenti b'karċinoma avvanzata taċ-ċellula renali li kellhom falliment ta' kura minn qabel ibbażata fuq interferon-alpha jew interleukin-2 jew li huma kkunsidrati bħala mhux tajbin biex jirċievu din it-terapija.

Karċinoma differenzjata tat-tirojde

Nexavar hu indikat għall-kura ta' pazjenti b'karċinoma differenzjata tat-tirojde, progressiva, avvanzata lokalment jew metastatika (papillari/follikulari/ċelluli ta' Hürthle), refrattarja għal iodine radjuattiv.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Nexavar fl-adulti hija 400 mg sorafenib (żewġ pilloli ta' 200 mg) darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 800 mg).

Il-kura għandha titkompla sakemm jibqa jiġi osservat benefiċċju kliniku jew sakemm ikun hemm tossiċità mhux aċċettabli.

Aġġustament fil-pożoloġija

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi suspettati jista' jinħtieg waqfien temporanju jew tnaqqis fid-doża ta' kura b'sorafenib.

Meta jkun hemm bżonn ta' tnaqqis fid-doża, matul il-kura ta' karċinoma epatoċellulari (HCC - *hepatocellular carcinoma*) u karċinoma avanzata taċ-ċelluli tal-kliewi (RCC - *renal cell carcinoma*), id-doża ta' Nexavar għandha titnaqqas għal żewġ pilloli ta' 200 mg sorafenib kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Meta jkun mehtieg tnaqqis fid-doża matul il-kura ta' karċinoma differenzjata tat-tirojde (DTC - *differentiated thyroid carcinoma*), id-doża ta' Nexavar għandha titnaqqas għal 600 mg sorafenib kuljum f'doži diviżi (żewġ pilloli ta' 200 mg u pillola waħda ta' 200 mg b'intervall ta' tnaqqis il-siegħa bejniethom).

Jekk ikun mehtieg tnaqqis addizzjonali fid-doża, Nexavar jista' jitnaqqas għal 400 mg sorafenib kuljum f'doži diviżi (żewġ pilloli ta' 200 mg b'intervall ta' tnaqqis il-siegħa bejniethom), u jekk mehtieg jitnaqqas aktar għal pillola waħda ta' 200 mg darba kuljum. Wara titjib ta' reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi, il-doża ta' Nexavar tista' tizdied.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Nexavar fit-tfal u l-adoloxxenti b'età < 18-il sena ma għewx determinati s'issa.

Dejta mhux disponibbli.

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża ma hija neċessarja fl-anzjani (pazjenti b'età l'fuq minn 65 sena).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ma hija neċessarja f'pazjenti b'indeboliment renali hafif, moderat jew sever. L-ebda tagħrif ma huwa disponibbli f'pazjenti li jinhtiegu d-dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

Hija rrakkomandata sorveljanza tal-bilanċ ta' fluwidu u elettroliti f'pazjenti li għandhom riskju ta' funzjoni renali hażina.

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ma hija neċessarja f'pazjenti b'indeboliment epatiku Child Pugh A jew B (hafif sa moderat). L-ebda tagħrif ma huwa disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment epatiku Child Pugh C (sever) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu orali.

Huwa rrakkomandat li sorafenib jingħata mingħajr ikel jew ma' ikla li fiha ammont żgħir jew moderat ta' xaħam. Jekk il-pazjent bi ħsiebu jieħu ikla li fiha ammont għoli ta' xaħam, il-pilloli ta' sorafenib għandhom jittieħdu tal-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel. Il-pilloli għandhom jinbelgħu ma' tazza ilma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossiċitajiet dermatoloġiċi

Reazzjoni tal-ġilda fl-id u s-sieq (eritrodisasteżija palmari-plantari) u raxx jirrappreżentaw l-aktar reazzjonijiet avversi komuni tal-medicina b'sorafenib. Raxx u reazzjoni tal-ġilda fl-id u s-sieq normalment huma CTC (Kriterji ta' Tossiċità Komuni) ta' Grad 1 u 2 u ġeneralment jidru waqt l-ewwel sitt ġimgħat tal-kura b'sorafenib. L-immanigġjar ta' tossiċitajiet dermatoloġiċi jista' jinkludi terapiji topikali għas-serħan tas-sintomi, waqfien temporanju tal-kura u/jew modifikazzjoni tad-doża ta' sorafenib, jew f'każijiet severi jew persistenti, twaqqif permanenti ta' sorafenib (ara sezzjoni 4.8).

Ipertensjoni

Żjieda fl-inċidenza ta' ipertensjoni arterjali kienet osservata f'pazjenti kkurati b'sorafenib. L-ipertensjoni ġeneralment kienet hafifa għal moderata, seħhet fil-bidu tal-kors ta' kura, u kienet tirrispondi għall-immanigġjar b'terapija anti-ipertensiva stàndard. Il-pessjoni tad-demm għandha tiġi sorveljata b'mod regolari u jekk hemm bżonn, kkurata skond il-prattika medika stàndard. F'każ ta' ipertensjoni severa jew persistent, jew krizi ipertensiva minkejja l-istituzzjoni ta' kura anti-ipertensiva, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif permanenti ta' sorafenib (ara sezzjoni 4.8).

Ipoglicemija

Tnaqqis tal-glucose fid-demm, f'xi każijiet klinikament sintomatiku u li jirrikjedi dħul l-isptar minhabba li l-pazjent jintilef minn sensih, ġie rrapportat waqt trattament b'sorafenib. F'każ ta' ipoglicemija sintomatika, sorafenib għandu jiġi interrott temporanjament. Il-livelli ta' glucose fid-demm f'pazjenti diabetiċi għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari sabiex jiġi evalwat jekk id-dożaġġ tal-prodott medicinali anti-dijabetiku jeħtieġ li jiġi aġġustat.

Emorragija

Żjieda fir-riskju ta' fsada tista' sseħh wara amministrazzjoni ta' sorafenib. Jekk xi episodju ta' fsada jinhtieg intervent mediku huwa rakkomandat li jiġi kkunsidrat twaqqif permanenti ta' sorafenib (ara sezzjoni 4.8).

Iskemija u/jew infart tal-qalb

Fi studju randomised, ikkontrollat bil-plaċebo u double-blind (studju 1, ara sezzjoni 5.1), l-inċidenza ta' episodji ta' iskemija/infart tal-qalb li deheru waqt il-kura kienet għola fil-grupp ta' sorafenib (4.9 %) meta mqabbel mal-grupp ta' plaċebo (0.4 %). Fi studju 3 (ara sezzjoni 5.1), l-inċidenza ta' episodji ta' iskemija/infart tal-qalb li tfaċċaw bil-kura kienet 2.7 % fil-pazjenti b'sorafenib meta mqabbel ma' 1.3 % fil-grupp bil-plaċebo. Pazjenti b'mard instabbli ta' l-arterja koronarja jew infart mijokardiku reċenti kienu esklużi minn dawn l-istudju. Twaqqif temporanju jew permanenti ta' sorafenib għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti li żviluppaw iskemija u/jew infart tal-qalb (ara sezzjoni 4.8).

Titwil tal-intervall QT

Sorafenib intwera li jtawwal l-intervall QT/QTc (ara sezzjoni 5.1), u dan jista' jwassal għal riskju akbar ta' aritmiji ventrikulari. Uża sorafenib b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom, jew jistgħu jżviluppaw titwil ta' QTc, bħal pazjenti b'sindrome kongenitali ta' QT twil, pazjenti kkurati b'doża kumulattiva għolja ta' terapija b'anthracycline, pazjenti li qed jieħdu ċertu medicini kontra l-aritmija jew prodotti medicinali oħra li jwasslu għal titwil f'QT, u dawk b'disturbi fl-elettroliti bħal ipokalimija, ipokalcimija, jew ipomanjesimja. Meta sorafenib jintuża f'dawn il-pazjenti, waqt il-kura għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ perjodiku b'elettrokardjogrammi u tal-elettroliti (manjesju, potassju, kalcju).

Perforazzjoni gastro-intestinali

Perforazzjoni gastro-intestinali hija avveniment mhux komuni u ġiet irrappurtata f'inqas minn 1% tal-pazjenti li qed jieħdu sorafenib. F'ċertu każijiet dan ma kienx assoċjat ma' tumor intra-addominali apparenti. Kura b'sorafenib għanda titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment epatiku

M'hemm tagħrif disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment epatiku Child Pugh C (sever). Minhabba li sorafenib jiġi eliminat prinċipalment mir-rota epatika, l-espożizzjoni tista' tizdied f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Amministrazzjoni flimkien ma' warfarin

Episodji infrekwenti ta' fsada jew elevazzjonijiet fil-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) ġew irrappurtati f'xi pazjenti li qed jieħdu warfarin waqt terapija b'sorafenib. Pazjenti li qed jieħdu warfarin jew phenprocoumon fl-istess waqt għandhom jiġu sorveljati regolarment għal tibdil fil-hin prothrombin, INR jew episodji ta' fsada kliniċi (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

Kumplikazzjonijiet tal-fejqa tal-feriti

Ma sarux studji formali dwar l-effett ta' sorafenib fuq il-fejqa tal-feriti. Waqfien temporanju ta' terapija b'sorafenib huwa rakkomandat għal raġunijiet ta' prekawzjoni f'pazjenti li se jkollhom proċeduri maġġuri kirurġiċi. Hemm esperjenza klinika limitata dwar il-waqt li għandha terġa tinbeda t-terapija wara intervent kirurġiku maġġur. Għalhekk, id-deċizzjoni li titkompla t-terapija b'sorafenib wara intervent kirurġiku maġġur għandha tiġi bbażata fuq il-ġudizzju kliniku ta' fejqa adegwat tal-ferita.

Popolazzjoni anzjana

Każijiet ta' falliment renali kienu rrapportati. Sorveljanza tal-funzjoni renali għandha tiġi kkunsidrata.

Interazzjonijiet ma' medicina oħra

Kawtela hija rakkomandata meta sorafenib jiġi mogħti ma' prodotti li huma metabolizzati/eliminati prinċipalment mir-rotot UGT1A1 (e.ż. irinotecan) jew UGT1A9 (ara sezzjoni 4.5).

Kawtela hija rakkomandata meta sorafenib jingħata flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 4.5).

L-ġhoti flimkien ta' neomycin jew antibijotiċi oħra li jikkawzaw disturbi maġġuri ekoloġiċi tal-mikroflora gastro-intestinali jista' jwassal għal tnaqqis fil-bijodisponibilità ta' sorafenib (ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju ta' tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' sorafenib fil-plażma għandu jiġi kkunsidrat qabel jinbeda kors ta' kura b'antibijotiċi.

Kienet irrappurtata mortalità oġhla f'pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-pulmun ikkurati b'sorafenib flimkien ma' kimoterapiji bbażati fuq platinum. F'zewġ provi randomised li nvestigaw pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli mhux zġħar tal-pulmun fis-sottogrupp ta' pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi kkurati b'sorafenib bhala kura addizzjonali ma' paclitaxel/carboplatin, l-HR għal sopravivenza globali instab li kien 1.81 (95% CI 1.19; 2.74) u bhala kura addizzjonali ma' gemcitabine/cisplatin kien ta' 1.22 (95% CI 0.82; 1.80). Ma ddominat l-ebda kawża wahdanija ta' mewt, iżda incidenza oġhla ta' insuffiċjenza respiratorja, emorraġiji u avvenimenti avversi infettivi kienu osservati f'pazjenti kkurati b'sorafenib bhala kura addizzjonali ma' kimoterapiji bbażata fuq platinum.

Twissijiet speċifiċi għall-marda

Kanċer differenzjat tat-tirojde (DTC - differentiated thyroid cancer)

Qabel tinbeda il-kura, hu rakkomandat li t-tobba jevalwaw b'attenzjoni l-pronjosi tal-pazjent individwali b'konsiderazzjoni tad-daqs massimu tal-lezjonijiet (ara sezzjoni 5.1), sintomi relatati mal-marda (ara sezzjoni 5.1) u r-rata ta' progressjoni.

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina ssuspettati jista' jkollu bżonn ta' interruzzjoni temporanja jew tnaqqis fid-doża tat-terapija b'sorafenib. Fi studju 5 (ara sezzjoni 5.1), 37% tal-individwi diġà kellhom interruzzjoni tad-doża u 35% diġà kellhom tnaqqis fid-doża f'ċiklu 1 ta' kura b'sorafenib.

It-tnaqqis fid-doża rnexxa biss parzjalment biex itaffi r-reazzjonijiet avversi. Għalhekk, hu rakkomandat li jsiru evalwazzjonijiet ripetuti tal-benefiċċju u r-riskju, filwaqt li jiġu kkunsidrati l-attività kontra t-tumur u t-tolleranza.

Emorragija f'DTC

Minhabba r-riskju potenzjali ta' hrug ta' demm, infiltrazzjoni trakeali, tal-bronki, u esofagali għandha tiġi kkurata b'terapija lokalizzata qabel ma jingħata sorafenib f'pazjenti b'DTC.

Ipokalcemija f'DTC

Meta jintuza sorafenib f'pazjenti b'DTC, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-livell tal-calcium fid-dem. Fil-provi kliniċi, ipokalcemija kienet iktar frekwenti u iktar severa f'pazjenti b'DTC, speċjalment f'individwi bi storja medika ta' ipoparatiroidiżmu, meta mqabbla ma' pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi jew tal-fwied. Ipokalcemija ta' grad 3 u 4 seħħet f'6.8% u 3.4% tal-pazjenti kkurati b'sorafenib li kellhom DTC (ara sezzjoni 4.8). Ipokalcemija severa għandha tiġi kkoreġuta biex jiġu evitati komplikazzjonijiet bħal titwil tal-QT jew torsade de pointes (ara sezzjoni titwil tal-QT).

Trażzin ta' TSH f'DTC

Fi studju 5 (ara sezzjoni 5.1), żidiet fil-livelli ta' TSH għal iktar minn 0.5 mU/L ġew osservati f'pazjenti kkurati b'sorafenib. Meta jintuza sorafenib f'pazjenti b'DTC, hu rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-livell ta' TSH.

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi

Pazjenti f'Riskju Għoli, skont il-grupp pronjostiku MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), ma ġewx inkluzi fl-istudju kliniku ta' fażi III dwar karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi (ara studju 1 f'sezzjoni 5.1), u l-benefiċċju u r-riskju f'dawn il-pazjenti ma ġewx evalwati.

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

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

Indutturi ta' enzimi metabolici

L-amministrazzjoni ta' rifampicin għal 5 ijiem qabel amministrazzjoni ta' doża wahda ta' sorafenib wasslet għal tnaqqis medju ta' 37 % fl-AUC ta' sorafenib. Indutturi oħra ta' l-attività ta' CYP3A4 u/jew glukuronidazzjoni (e.ż. Hypericum perforatum magħruf ukoll bħala St. John's wort, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, u dexamethasone) ukoll jistgħu jżidu l-metabolizmu ta' sorafenib u għalhekk inaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' sorafenib.

Inibituri ta' CYP3A4

Ketoconazole, inibitur potenti ta' CYP3A4, moghti darba kuljum għal 7 ijiem lill-volontiera rġiel f' saħħithom ma biddilx l-AUC medja ta' doża waħda ta' sorafenib ta' 50 mg. Dan it-tagħrif jissuġġerixxi li nterazzjonijiet farmakokinetiċi kliniċi ta' sorafenib ma' inibituri ta' CYP3A4 mhumiex probabbli.

Substrati ta' CYP2B6, CYP2C8 u CYP2C9

In vitro sorafenib inibixxa CYP2B6, CYP2C8 u CYP2C9 b'qawwa simili. Madankollu, fi studji farmakokinetiċi kliniċi, l-ghoti ta' sorafenib 400 mg darbtejn kuljum flimkien ma' cyclophosphamide, substrat ta' CYP2B6, jew paclitaxel, substrat ta' CYP2C8, ma rriżultax f'inibizzjoni ta' sinifikanza klinika. Din id-dejta tissuġġerixxi li sorafenib fid-doża rakkomandata ta' 400 mg darbtejn kuljum jista' ma jkunx inibitur *in vivo* ta' CYP2B6 jew CYP2C8.

Barra dan, kura b' sorafenib flimkien ma' warfarin, substrat ta' CYP2C9, ma rriżultatx f'bidliet f'PT-INR medju meta mqabbel mal-plaċebo. Għalhekk, *in vivo* r-riskju ta' inibizzjoni ta' rilevanza klinika ta' CYP2C9 minn sorafenib ukoll jista' jkun mistenni li jkun baxx. Madankollu, pazjenti li qed jieħdu warfarin jew phenprocoumon għandu jkollhom l-INR tagħhom iċċekkjat b' mod regolari (ara sezzjoni 4.4).

Substrati ta' CYP3A4, CYP2D6 u CYP2C19

L-ghoti ta' sorafenib flimkien ma' midazolam, dextromethorphan jew omeprazole, li huma substrati għal ċitokromji CYP3A4, CYP2D6 u CYP2C19 rispettivament, ma biddilx l-espożizzjoni ta' dawn is-sustanzi. Dan jindika li sorafenib la huwa inibitur u lanqas induttur ta' dawn l-isożimi taċ-ċitokromju P450. Għalhekk, interazzjonijiet farmakokinetiċi kliniċi ta' sorafenib ma' substrati ta' dawn l-isożimi mhumiex probabbli.

Substrati ta' UGT1A1 u UGT1A9

In vitro, sorafenib inibixxa l-glukoronidazzjoni permezz ta' UGT1A1 u UGT1A9. Ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba mhix magħrufa (ara isfel u sezzjoni 4.4).

Studji *in vitro* ta' l-induzzjoni ta' l-enzima CYP

L-attivitajiet ta' CYP1A2 u CYP3A4 ma nbidlux wara kura ta' epatoċiti umani kkultivati b' sorafenib. Dan jindika li sorafenib x' aktarx mhux induttur ta' CYP1A2 u CYP3A4.

Substrati ta' P-gp

In vitro, sorafenib intwera li jinibixxi l-garr tal-proteina p-glycoprotein (P-gp). Żjieda fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' substrati ta' P-gp bħal digoxin ma tistax tiġi eskluża b'kura flimkien ma' sorafenib.

Tahlita ma' sustanzi anti-neoplastiċi oħra

Fi studji kliniċi, sorafenib ingħata ma' varjetà ta' sustanzi anti-neoplastiċi fil-korsijiet ta' dożaġġ li ġeneralment jiġu wżati, inkluż gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, carboplatin, capecitabine, doxorubicin, irinotecan, docetaxel u cyclophosphamide. Sorafenib ma kellu l-ebda effett ta' rilevanza klinika fuq il-farmakokinetika ta' gemcitabine, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin jew cyclophosphamide.

Paclitaxel/carboplatin

- L-ghoti ta' paclitaxel (225 mg/m^2) u carboplatin ($\text{AUC} = 6$) ma' sorafenib ($\leq 400 \text{ mg}$ darbtejn kuljum), moghti b' waqfien ta' 3 ijiem fid-dożaġġ ta' sorafenib (jumejn qabel u fil-ġurnata tal-

- ghoti ta' paclitaxel/carboplatin), ma wassal għall-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' paclitaxel.
- L-ghoti ta' paclitaxel (225 mg/m², darba kull 3 ġimgħat) u carboplatin (AUC=6) flimkien ma' sorafenib (400 mg darbtejn kuljum, mingħajr waqfien fid-dożaġġ ta' sorafenib) wassal għal żjieda ta' 47% fl-esponiment għal sorafenib, żjieda ta' 29% fl-esponiment għal paclitaxel u żjieda ta' 50% fl-esponiment għal 6-OH paclitaxel. Il-farmakokinetika ta' carboplatin ma kienitx affetwata.

Din id-dejta tindika li m'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża meta paclitaxel u carboplatin jingħataw flimkien ma' sorafenib b' waqfien ta' 3 ijiem fid-dożaġġ ta' sorafenib (jumejn qabel u fil-ġurnata tal-ghoti ta' paclitaxel/carboplatin). Is-sinifikanza klinika ta' żjiediet fl-esponiment għal sorafenib u paclitaxel, mal-ghoti flimkien ta' sorafenib mingħajr waqfien fid-dożaġġ mhux magħrufa.

Capecitabine

L-ghoti ta' capecitabine (750-1050 mg/m² darbtejn kuljum, Ġranet 1-14 kull 21 ġurnata) flimkien ma' sorafenib (200 jew 400 mg darbtejn kuljum, għoti kontinwu u mhux imwaqqaf) ma wassal għall-ebda bidla sinifikanti fl-esponiment għal sorafenib, iżda wassal għal żjieda ta' 15-50% fl-esponiment għal capecitabine u żjieda ta' 0-52% fl-esponiment għal 5-FU. Is-sinifikanza klinika ta' dawn iż-żjiediet żgħar sa modesti fl-esponiment għal capecitabine u 5-FU meta mogħtija flimkien ma' sorafenib mhux magħrufa.

Doxorubicin/Irinotecan

Kura flimkien ma' sorafenib wassal għal żjieda ta' 21 % fl-AUC ta' doxorubicin. Meta ingħata ma' irinotecan, li l-metabolita attiv tiegħu SN-38 jiġi mmetabolizzat aktar mir-rotta UGT1A1, kien hemm żjieda ta' 67 - 120 % fl-AUC ta' SN-38 u żjieda ta' 26 - 42 % fl-AUC ta' irinotecan. Is-sinifikat kliniku ta' dawn is-sejbiet mhux magħruf (ara sezzjoni 4.4).

Docetaxel

Docetaxel (75 jew 100 mg/m² mogħti darba kull 21 ġurnata) meta jingħata flimkien ma' sorafenib (200 mg darbtejn kuljum jew 400 mg darbtejn kuljum mogħtija fi Ġranet 2 sa 19 minn ciklu ta' 21-ġurnata b'pawża ta' 3-jiem fid-dożaġġ waqt l-ghoti ta' docetaxel) wassal għall-żjieda ta' 36 - 80 % fl-AUC ta' docetaxel AUC u żjieda ta' 16 - 32 % f' C_{max} ta' docetaxel. Kawtela hija rrakkomandata meta sorafenib jingħata flimkien ma' docetaxel (ara sezzjoni 4.4).

Tahlita ma' sustanzi oħra

Neomycin

L-ghoti flimkien ta' neomycin, sustanza mhux sistemika kontra l-mikrobi wżata biex teqred flora gastro-intestinali, jinterferi mar-riċiklaġġ entero-epatiku ta' sorafenib (ara sezzjoni 5.2, Metabolizmu u Eliminazzjoni), u jwassal għal tnaqqis fl-espozizzjoni għal sorafenib. F'voluntiera b'saħħithom ikkurati b'kors ta' 5 ijiem ta' neomycin l-esponiment medju għal sorafenib naqas b'54%. L-effetti ta' antibijotiċi oħra ma kienux studjati, iżda x'aktarx li jiddependu fuq l-abilità tagħhom li jinterferu ma' mikro-organizmi li għandhom attività ta' glucuronidase.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' sorafenib f'nisa tqal. Studji fl-animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva inkluż malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). Fil-firien, sorafenib u l-metaboliti tiegħu intwerew li jgħaddu mill-plaċenta u sorafenib mistenni li jikkawża effetti ħżiena fuq il-fetu. Sorafenib m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta hemm bżonn speċifiku, wara konsiderazzjoni b'attenzjoni tal-bżonnijiet ta' l-omm u r-riskji għall-fetu.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom juża kontraċettiv effettiv waqt il-kura.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sorafenib jigix eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Fl-animali, sorafenib u/jew il-metaboliti tiegħu ġew eliminati fil-halib tas-sider. Minhabba li sorafenib jista' jagħmel hsara lit-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija (ara sezzjoni 5.3), in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt kura b'sorafenib.

Fertilità

Riżultati minn studji fuq l-animali komplew jindikaw li sorafenib jista' jtellef il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. M'hemmx evidenza li sorafenib jaffettwa l-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

L-aktar reazzjonijiet avversi serji importanti kienu infart/iskemija mijokardijaka, perforazzjoni gastro-intestinali, epatite ikkawżata mill-medicina, emorraġija, u pressjoni għolja/kriżi ipertensiva.

L-aktar effetti avversi komuni kienu dijarrea, għeja, alopeċja, infezzjoni, reazzjoni tal-gilda tal-id u s-sieq (li jikkorrespondu għas-sindromu ta' eritrodisastezija palmari-plantari f'MedDRA) u raxx.

Reazzjonijiet avversi rappurtati fi provi kliniċi multipli jew minn użu ta' wara t-tqeghid fis-suq huma mnizzla f'tabella 1 isfel, skont is-sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi (f'MedDRA) u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma mnizzla bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1: Kull reazzjoni avversa rrapportata f'pazjenti minn provi kliniċi multipli jew mill-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	infezzjoni	follikulite			
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	limfopenja	lewkopenja newtrogenja anemija tromboċitopenja			
Disturbi fis-sistema immuni			reazzjonijiet ta' ipersesittività (inkluż reazzjonijiet tal-ġilda u urtikarja) reazzjoni anafilattika	anġjoedima	
Disturbi fis-sistema endokrinarja		ipotirojdiżmu	ipertirojdiżmu		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	anoressija ipofosfatimja	ipokalcimija ipokalimja iponatrimja ipoglicemija	dizidratazzjoni		
Disturbi psikjatriċi		depressjoni			
Disturbi fis-sistema nervuża		newropatija sensittività periferali indeboliment fis-sens tat-togħma	lewkoenċelopa tija posterjuri riversibbli*		enċefalopatija ^o
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		żanżin fil-widnejn			
Disturbi fil-qalb		insuffiċjenza tal-qalb kongestiva* iskemija u infart mijokardijaku*		titwil ta' QT	
Disturbi vaskulari	emorraġġija (ink. emorraġġija gastro-intestinali*, fil-passaġġ respiratorju* u ċerebrali*) ipertensjoni	fwawar	kriżi ipertensiva*		

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		rinoreja disfonija	avvenimenti bhall-marda ta' l-interstizzju tal-pulmun* (pulmonite, pulmonite kkawzata minn radjazzjoni, tbatija respiratorja akuta eċċ.)		
Disturbi gastro-intestinali	dijarrea tqalligh rimettar stitikezza	stomatite (inkluż haq xott u glossodinja) dispepsja disfagġija marda ta' rifluss gastroesofagali	pankreatite gastrite perforazzjoni gastro-intestinali*		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			żjieda fil-bilirubin u suffeġra, koleċistite, kolangite	epatite kkawzata mill-medicina*	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	gilda xotta raxx alopeċja reazzjoni tal-gilda tal-id u s-sieq** eritema hakk	keratoakantoma/ kanċer taċ-ċelluli skwamużi tal-gilda dermatite li titqaxxar akne tqaxxir tal-gilda iperkeratożi	ekżema eritema multiform	dermatite radiation recall sindrome Stevens-Johnson vaskulite lewkoċitoklastika nekrolisi tossika tal-epidermide*	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	artralġja	mijalġja spażmi tal-muskoli		rabdomijolisi	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		insuffiċjenza renali proteina fl-awrina		sindrome nefrotiku	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider		disfunzjoni erettili	ginekomastja		

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux maghruf
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	gheja uġigh (inkluż uġigh fil-halq, fl-addome, fl-ghadam, uġigh tat-tumur u uġigh ta' ras) deni	Astenja marda bhall-influwenza infjammazzjoni tal-mukuża			
Investigazzjonijiet	tnaqqis fil-piż zjieda fl-amylase zjieda fil-lipase	zjieda temporanja fit-transaminases	zjieda temporanja fl-alkaline phosphatase fid-demm INR anormali, livell anormali ta' prothrombin		

* Reazzjonijiet avversi li jista' jkollhom rizultat li jista' jipperikola l-hajja jew jikkawża l-mewt. Avvenimenti bhal dawn jseħhu bi frekwenza mhux komuni jew inqas minn hekk.

** Reazzjoni tal-ġilda tal-id u s-sieq tikkorrespondi għas-sindromu ta' eritrodisasteżija palmari-plantari fil-MedDRA.

o Kazijiet kienu irrappurtati fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Aktar tagħrif dwar reazzjonijiet avversi magħzula tal-medicina

Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

Fi provi kliniċi sponsorjati mill-kumpanija, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva kienet irrappurtata bhala avveniment avvers f' 1.9% tal-pazjenti kkurati b'sorafenib (N= 2276). Fi studju 11213 (RCC) avvenimenti avversi konsistenti ma' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva kienu irrappurtati f' 1.7% ta' dawk ikkurati b'sorafenib u f' 0.7% li rċevew placebo. Fi studju 100554 (HCC), 0.99% ta' dawk ikkurati b'sorafenib u 1.1% li rċevew placebo kienu rrapportati b'dawn l-avvenimenti.

Informazzjoni addizzjonali dwar popolazzjonijiet speċjali

Fil-provi kliniċi, ċerti reazzjonijiet avversi tal-medicina bhal reazzjoni tal-ġilda tal-id u s-sieq, dijarea, alopeċja, tnaqqis fil-piż, pressjoni għolja, ipokalċemija, u keratoakantoma/karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda seħhew bi frekwenza li kienet oghla b'mod sostanzjali f'pazjenti b'karċinoma differenzjata tat-tirojde meta mqabbla ma' pazjenti fl-istudji dwar karċinoma taċ-ċelluli tal-kliewi jew tal-fwied.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju f'pazjenti b'HCC (studju 3) u b'RCC (studju 1)

Zjieda fil-lipase u amylase kienu rrapportati b'mod komuni hafna. L-elevazzjonijiet tal-lipase CTCAE ta' Grad 3 jew 4 seħhew f' 11 % u f' 9 % tal-pazjenti fil-grupp ta' sorafenib fi studji 1 (RCC) u f' studju 3 (HCC), rispettivament, meta mqabbla ma' 7 % u ma' 9 % tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. Elevazzjonijiet ta' amylase CTCAE ta' Grad 3 jew 4 ġew irrappurtati f' 1 % u f' 2 % tal-pazjenti fil-grupp b'sorafenib fi studju 1 u studju 3 rispettivament, meta mqabbla ma' 3 % tal-pazjenti f'kull grupp placebo. Pakrejatite klinika kienet irrappurtata f' 2 minn 451 pazjent kkurat b'sorafenib (CTCAE ta' Grad 4) f' studju 1, 1 minn 297 tal-pazjenti kkurati b'sorafenib f' studju 3 (CTCAE ta' Grad 2), u 1 minn 451 pazjent (CTCAE ta' Grad 2) fil-grupp tal-placebo ta' studju 1.

Ipfosfatimja kienet sejba tal-laboratorju komuni hafna, osservata f' 45 % u f' 35 % tal-pazjenti kkurati b'sorafenib meta mqabbla ma' 12 % u ma' 11 % tal-pazjenti bil-placebo fi studju 1 u studju 3

rispettivament. Ipofosfatemija CTCAE ta' Grad 3 (1 – 2 mg/dl) f' studju 1 sehhet fi 13 % tal-pazjenti kkurati b' sorafenib u 3 % tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo, f' studju 3 11 % tal-pazjenti kkurati b' sorafenib u 2 % tal-pazjenti fil-grupp plaċebo. Ma kienx hemm każijiet ta' ipofosfatemija CTCAE ta' Grad 4 (< 1 mg/dl) rrapportati jew fil-pazjenti b' sorafenib jew bil-plaċebo f' studju 1, u każ wiehed fil-grupp plaċebo f' studju 3. L-etjoloġija ta' ipofosfatemija assoċjata ma' sorafenib mhix magħrufa.

Anomaliji tal-laboratorju ta' CTCAE ta' Grad 3 jew 4 sehhe w f' ≥ 5 % tal-pazjenti kkurati b' sorafenib inkluz limfopenja u newtropenja.

Ipokalcimija kienet irrappurtata fi 12% u f' 26.5% tal-pazjenti kkurati b' sorafenib meta mqabbel ma' 7.5% u 14.8% tal-pazjenti fuq plaċebo fi studju 1 u studju 3, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' ipokalcimija kienu ta' grad baxx (CTCAE ta' Grad 1 u 2). Ipokalcimija ta' CTCAE ta' grad 3 (6.0 – 7.0 mg/dL) sehhet f' 1.1% u f' 1.8% tal-pazjenti kkurati b' sorafenib u f' 0.2% u f' 1.1% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo, u ipokalcimija ta' CTCAE ta' grad 4 (< 6.0 mg/dL) sehhet f' 1.1% u f' 0.4% tal-pazjenti kkurati b' sorafenib u f' 0.5% u f' 0% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo fi studju 1 u 3, rispettivament. Il-etjoloġija ta' ipokalcimija assoċjata ma' sorafenib mhux magħrufa.

Fi studji 1 u 3 gie osservat tnaqqis fil-livell ta' potassium f' 5.4 % u 9.5 % tal-pazjenti kkurati b' sorafenib meta mqabbel ma' 0.7 % u 5.9 % tal-pazjenti kkurati bi plaċebo, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' ipokalcimija kienu ta' grad baxx (CTCAE Grad 1). F' dawn l-istudji, ipokalcimija ta' CTCAE Grad 3 sehhet f' 1.1 % u 0.4 % tal-pazjenti kkurati b' sorafenib u f' 0.2 % u 0.7 % tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. Ma kien hemm l-ebda rapporti ta' ipokalcimija ta' CTCAE grad 4.

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju f' pazjenti b' DTC (studju 5)

Ipokalcemija giet irrappurtata f' 35.7% tal-pazjenti kkurati b' sorafenib meta mqabbla ma' 11.0% tal-pazjenti fuq plaċebo. Il-biċċa l-kbira tar-rapporti ta' ipokalcemija kienu ta' grad baxx. Ipokalcemija ta' CTCAE grad 3 sehhet f' 6.8% tal-pazjenti kkurati b' sorafenib u f' 1.9% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo, u ipokalcemija ta' CTCAE grad 4 sehhet fi 3.4% tal-pazjenti kkurati b' sorafenib u f' 1.0% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Anormalitajiet tal-laboratorju oħrajn li kienu klinikament rilevanti li gew osservati fi studju 5 qed jintwerew f' tabella 2.

Tabella 2: Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju li żviluppaw mill-kura, irrappurtati f'pazjenti b'DTC (studju 5) fil-perjodu double blind

Parametru tal-laboratorju, (f'% ta' kampjuni investigati)	Sorafenib N=207			Plaċebo N=209		
	Il-Gradi Kollha*	Grad 3*	Grad 4*	Il-Gradi Kollha*	Grad 3*	Grad 4*
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika						
Anemija	30.9	0.5	0	23.4	0.5	0
Tromboċitopenija	18.4	0	0	9.6	0	0
Newtopenija	19.8	0.5	0.5	12	0	0
Limfopenija	42	9.7	0.5	25.8	5.3	0
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni						
Ipokalemija	17.9	1.9	0	2.4	0	0
Ipofosfatemija**	19.3	12.6	0	2.4	1.4	0
Disturbi fil-fwied u fil-marrara						
Żieda fil-bilirubina	8.7	0	0	4.8	0	0
Żieda fl-ALT	58.9	3.4	1.0	24.4	0	0
Żieda fl-AST	53.6	1.0	1.0	14.8	0	0
Investigazzjonijiet						
Żieda fl-amylase	12.6	2.4	1.4	6.2	0	1.0
Żieda fil-lipase	11.1	2.4	0	2.9	0.5	0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), verżjoni 3.0

** L-etjoloġija ta' ipofosfatemija assoċjata ma' sorafenib mhijiex maghrufa.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx kura speċifika għall-doża eċċessiva ta' sorafenib. L-ghola doża ta' sorafenib studjata klinikament kienet 800 mg darbtejn kuljum. L-effetti avversi osservati f'din id-doża kienu primarjament dijarrea u episodji dermatoloġiċi. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva sorafenib għandu jitwaqqaf u meta meħtieġ, għandha tinbeda kura ta' support.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01XE05

Sorafenib huwa inibitur ta' multikinase li *in vitro* u *in vivo* wera kemm kwalitajiet anti-proliferattivi kif ukoll anti-aġġoġeniċi.

Mekkanizmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Sorafenib huwa inibitur ta' multikinase li *in vitro* jnaqqas il-proliferazzjoni taċ-ċelloli tat-tumur. Flinkien ma' tnaqqis fl-angiogenesi tat-tumur, sorafenib jinibixxi t-tkabbir tat-tumur f'varjeta kbira ta' tumori umani trapjantati fi ġrieden atimiċi. Sorafenib jinibixxi l-attività ta' miri preżenti fiċ-ċellola tat-tumur (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, u FLT-3) u fil-vaskulatura tat-tumur (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, u PDGFR-β). RAF kinases huma serine/threonine kinases, filwaqt li c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, u PDGFR-β huma tyrosine kinases tar-riċettur.

Effikaċja klinika

L-effikaċja u s-sigurtà klinika ta' sorafenib ġew studjati f'pazjenti b'karċinoma epatoċellulari (HCC), f'pazjenti b'karċinoma avanzat taċ-ċellula renali (RCC) u f'pazjenti b'karċinoma differenzjata tat-tirojde (DTC).

Karċinoma epatoċellulari

Studju 3 (studju 100554) kien studju ta' Fazi III, internazzjonali, b'hafna ċentri, randomised, double blind u kkontrollat bil-plaċebo f'602 pazjent b'karċinoma epatoċellulari. Demografika u linja bażi tal-karatteristiċi tal-marda kienu komparabbli bejn il-grupp ta' sorafenib u tal-plaċebo fir-rigward ta' l-istat ECOG (stat 0: 54 % vs. 54 %; stat 1: 38 % vs. 39 %; stat 2: 8 % vs. 7 %), stadju TNM (stadju I: < 1 % vs. < 1 %; stadju II: 10.4 % vs. 8.3 %; stadju III: 37.8 % vs. 43.6 %; stadju IV: 50.8 % vs. 46.9 %), u stadju BCLC (stadju B: 18.1 % vs. 16.8 %; stadju C: 81.6 % vs. 83.2 %; stadju D: < 1 % vs. 0 %).

L-istudju twaqqaf wara li analizi interim ippjanata ta' OS kienet qabżet il-livell ta' effikaċja speċifikat minn qabel. Din l-analizi ta' OS wriet vantaġġ statistikament sinifikanti għal sorafenib fuq plaċebo għal OS (HR: 0.69, p = 0.00058, ara tabella 3).

Hemm tagħrif limitat minn dan l-istudju f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied Child Pugh B u kien inkluz pazjent wiehed biss b'Child Pugh C.

Tabella 3: Rizultati ta' effikaċja minn studju 3 (studju 100554) dwar karċinoma epatoċellulari

Parametru ta' Effikaċja	Sorafenib (N=299)	Plaċebo (N=303)	Valur P	HR (95% CI)
Sopravvivenza Globali (OS) [medjan, ġimghat (95% CI)]	46.3 (40.9, 57.9)	34.4 (29.4, 39.4)	0.00058*	0.69 (0.55, 0.87)
Ħin sal-Progressjoni (TTP) [medjan, ġimghat (95% CI)]**	24.0 (18.0, 30.0)	12.3 (11.7, 17.1)	0.000007	0.58 (0.45, 0.74)

CI=Intervall ta' Kunfidenza, HR=Proporzjon ta' Periklu (sorafenib fuq plaċebo)

* statistikament sinifikanti minhabba li l-valur p kien inqas mil-livell ta' waqfien O'Brien Fleming speċifikat minn qabel ta' 0.0077

** analizi radjoloġika indipendenti

It-tieni studju internazzjonali, b'hafna ċentri, randomised, double blind u kkontrollat bil-plaċebo ta' Fazi III (Studju 4, 11849) ivvaluta l-benefiċċju kliniku ta' sorafenib f'226 pazjent b'karċinoma epatoċellulari avanzata. Dan l-istudju, li twettaq fiċ-Ċina, Koreja u Taiwan ikkonferma s-sejbiet ta' Studju 3 rigward il-profil favorevoli tal-benefiċċju-riskju ta' sorafenib (HR (OS): 0.68, p = 0.01414).

Fil-fatturi ta' stratifikazzjoni speċifikati minn qabel (stat ECOG, preżenza jew nuqqas ta' invazzjoni vaskulari makroskopika u/jew firxa tat-tumur barra mill-fwied) ta' l-Istudji 3 u 4, l-HR iffavorixxa b'mod konsistenti lil sorafenib fuq plaċebo. Analizi esploratorja tas-sottogrupperi tissuggerixxi li pazjenti b'metastasi distanti fil-linja bażi kellhom effett inqas qawwi tal-kura.

Karċinoma taċ-ċellula renali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' sorafenib fil-kura ta' karċinoma avanzata taċ-ċelloli renali (RCC) kienu nvestigati f'żewġ studji kliniċi:

Studju 1 (studju 11213) kien studju ta' Fazi III, f'iktar minn sit wieħed, randomised, double blind u kkontrollat bil-plaċebo f'903 pazjent. Kienu nkluzi biss pazjenti b'karċinoma taċ-ċelloli renali ċara u b'riskju MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) baxx u intermedju. Il-miri primarji kienu sopravivenza totali u sopravivenza bla progressjoni (PFS).

Madwar nofs il-pazjenti kellhom stat ta' eżekuzzjoni ta' ECOG ta' 0, u nofs il-pazjenti kienu fil-grupp pronostiku b'riskju baxx skond MSKCC.

PFS kien evalwat skond kriterji RECIST minn revizjoni radjoloġika indipendenti għamja. L-analizi ta' PFS kienet kondotta fuq 342 episodju f'769 pazjent. Il-PFS medjan kien 167 ġurnata għall-pazjenti randomized għal sorafenib meta mqabbla ma' 84 ġurnata f'pazjenti bil-plaċebo (HR = 0.44; 95 % CI: 0.35 - 0.55; $p < 0.000001$). Eta', grupp pronostiku MSKCC, ECOG PS u terapija minn qabel ma affettwax id-daqs ta' l-effett tal-kura.

Analizi fl-intervall (it-tieni analizi fl-intervall) għas-sopravivenza totali kien kondott fuq 367 mewt f'903 pazjent. Il-valur nominali alfa għal dan l-analizi kien 0.0094. Is-sopravivenza medjana kienet 19.3 xhur għall-pazjenti randomised għal sorafenib meta mqabbla ma' 15.9 xhur għall-pazjenti fuq il-plaċebo (HR = 0.77; 95 % CI: 0.63 - 0.95; $p = 0.015$). Fiż-żmien ta' dan l-analizi, madwar 200 pazjent qalbu mill-grupp plaċebo għal sorafenib.

Studju 2 kien studju ta' Fazi II b'waqfien fil-kura f'pazjenti b'tumuri malinni metastatiċi, inkluż RCC. Pazjenti b'marda stabbli fuq terapija b'sorafenib kienu randomised għall-plaċebo jew komplew it-terapija b'sorafenib. Sopravivenza bla progressjoni f'pazjenti b'RCC kienet sinifikatament itwal fil-grupp b'sorafenib (163 ġurnata) milli fil-grupp bil-plaċebo (41 ġurnata) ($p = 0.0001$, HR = 0.29).

Karċinoma differenzjata tat-tirojda (DTC)

Studju 5 (studju 14295) kienet prova ta' Fazi III, internazzjonali, multiċentrika, randomised, double blind, ikkontrollata bi plaċebo, li saret fuq 417-il pazjent b'DTC avanzata lokalment jew metastatika, refrattarja għal iodine radjuattiv. Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) kif evalwata minn evalwazzjoni radjoloġika indipendenti blinded bl-użu tal-kriterji RECIST kienet il-punt finali primarju tal-istudju. Punti finali sekondarji kienu jinkludu sopravivenza globali (OS - *overall survival*), ir-rata ta' rispons tat-tumur u t-tul ta' żmien ta' rispons. Wara l-progressjoni, il-pazjenti kienu permessi jirċievu sorafenib open label.

Il-pazjenti ġew inkluzi fl-istudju jekk kellhom progressjoni fi żmien 14-il xahar mir-registrazzjoni u kellhom DTC refrattarja għal iodine radjuattiv (RAI - *radioactive iodine*). DTC refrattarja għal RAI ġiet definita bħala li individwu jkollu leżjoni mingħajr assorbiment ta' iodine fuq skan ta' RAI, jew li rċieva RAI kumulattiv ta' ≥ 22.2 GBq, jew li jkollu progressjoni wara kura b'RAI fi żmien 16-il xahar mir-registrazzjoni jew wara żewġ kuri b'RAI b'intervall ta' żmien ta' 16-il xahar bejniethom.

Id-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-pazjenti kienu bbilanċjati tajjeb għaž-żewġ gruppi ta' kura. Metastasi kienet preżenti fil-pulmun f'86%, fil-glandoli tal-limfa f'51% u fl-għadam f'27% tal-pazjenti. Il-medjan tal-attività kumulattiva ta' iodine radjuattiv fornuta qabel ir-registrazzjoni kien ta' madwar 14.8 GBq. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom karċinoma papillari (56.8%), segwita minn karċinoma follikulari (25.4%) u karċinoma differenzjata b'mod batut (9.6%).

Iż-żmien medjan ta' PFS kien ta' 10.8 xhur fil-grupp ta' sorafenib meta mqabbel ma' 5.8 xhur fil-grupp tal-plaċebo (HR=0.587; Intervall ta' kunfidenza (CI - *Confidence Interval*) ta' 95%: 0.454, 0.758; one-sided $p < 0.0001$).

L-effett ta' sorafenib fuq PFS kien konsistenti, indipendentement mir-regjun ġeografiku, età ta' iktar jew inqas minn 60 sena, sess, sottotip istoloġiku, u l-preżenza jew l-assenza ta' metastasi fl-għadam.

F'analizi globali tas-sopravivenza li twettaq 9 xhur wara li waqfet tingabar id-dejta għall-analizi finali tal-PFS ma kien hemm l-ebda differenza statistikament sinifikanti fis-sopravivenza globali bejn il-gruppi tal-kura (HR=0.884; CI ta' 95%: 0.633, 1.236, valur p one-sided ta' 0.236). OS medjan ma ntlahaqx fil-grupp ta' sorafenib u kien ta' 36.5 xhur fil-grupp tal-plaċebo. Mija u sebgha u hamsin (75%) pazjent randomised għal plaċebo u 61 (30%) pazjent randomised għal sorafenib irċevew sorafenib open-label.

It-tul medjan tat-terapija fil-perjodu double-blind kien ta' 46 ġimgha (firxa 0.3-135) għal pazjenti li kienu qed jirċievu sorafenib, u 28 ġimgha (firxa 1.7-132) għal pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo.

Ma gie osservat l-ebda rispons shiħ (CR - *complete response*) skont RECIST. Ir-rata ta' rispons globali (CR + rispons parzjali (PR - *partial response*) għal kull evalwazzjoni radjoloġika indipendenti kienet oghla fil-grupp ta' sorafenib (24 pazjent, 12.2%) milli fil-grupp tal-plaċebo (pazjent wiehed, 0.5%), one-sided $p < 0.0001$. It-tul medjan tar-rispons kien ta' 309 ijiem (CI ta' 95%: 226,505 ijiem) f'pazjenti kkurati b' sorafenib li kellhom PR.

Analizi post-hoc ta' sottogrupp skont id-daqs massimu tat-tumur uriet effett tal-kura għal PFS favur sorafenib fuq il-plaċebo għal pazjenti b'daqs massimu tat-tumur ta' 1.5 ċm jew ikbar (HR 0.54 (CI ta' 95%: 0.41 - 0.71)) filwaqt li effett numerikament iktar baxx gie rrapportat f'pazjenti b'daqs massimu tat-tumur ta' inqas minn 1.5 ċm (HR 0.87 (CI ta' 95%: 0.40 - 1.89)).

Analizi post-hoc ta' sottogrupp skont is-sintomi ta' karċinoma tat-tirojde fil-linja bażi uriet effett tal-kura għal PFS favur sorafenib fuq il-plaċebo kemm għall-pazjenti sintomatiċi kif ukoll għal dawk mhux sintomatiċi. L-HR ta' sopravivenza mingħajr progressjoni kien ta' 0.39 (CI ta' 95%: 0.21 - 0.72) għall-pazjenti b'sintomi fil-linja bażi u ta' 0.60 (CI ta' 95%: 0.45 - 0.81) għall-pazjenti mingħajr sintomi fil-linja bażi.

Titwil tal-intervall QT

Fi studju farmakoloġiku kliniku, il-kejl ta' QT/QTc kien iddokumentat f'31 pazjent fil-linja bażi (qabel il-kura) u wara l-kura. Wara ċiklu wiehed ta' 28 jum ta' kura, fil-hin ta' koncentrazzjoni massima ta' sorafenib, QTcB kien imtawwal b' 4 ± 19 msec u QTcF b' 9 ± 18 msec, meta mqabbel ma' kura bil-plaċebo fil-linja bażi. L-ebda individwu ma wera QTcB jew QTcF ta' > 500 msec matul il-monitoraġġ ta' ECG ta' wara l-kura (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika, f'karċinoma tal-kliewi u tal-pelvi tal-kliewi (minbarra nefroblastoma, nefroblastomatozi, sarkoma taċ-ċellula ċara, nefroma meżoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliewi u tumur rabdojd tal-kliewi) u karċinoma tal-fwied u tal-kanal intra-epatiku tal-bili (minbarra epatoblastoma) u karċinoma differenzjata tat-tirojde (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment u distribuzzjoni

Wara amministrazzjoni ta' pilloli sorafenib il-biodisponibilità relattiva medja hija ta' 38 - 49 % meta mqabbla ma' soluzzjoni li tittiehed mill-halq. Il-biodisponibilità assoluta mhux magħrufa. Wara amministrazzjoni li tittiehed mill-halq, sorafenib jilhaq l-għola koncentrazzjonijiet fil-plażma wara madwar 3 sigħat. Meta ngħata flimkien ma' ikla b'hafna xaham l-assorbiment ta' sorafenib naqas bi 30 % meta mqabbel ma' amministrazzjoni fi stat sajjem.

Il-valur medju ta' Cmax u AUC żdiedu inqas minn proporzjalment b'dozi ta' aktar minn 400 mg mogħtija darbtejn kuljum. It-twahħil in vitro ta' sorafenib ma' proteini tal-plażma umana huwa 99.5 %.

Dożaġġ multiplu ta' sorafenib għal 7 ijiem irriżulta f'akkumulazzjoni ta' 2.5- sa 7-darbiet meta mqabbel ma' għoti ta' doża waħda. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat stabbli ta' sorafenib intlahqu f'7 ijiem, b'proporzjon ta' konċentrazzjonijiet medju tal-quċċata u tal-punt l-aktar baxx ta' inqas minn 2.

Il-konċentrazzjonijiet ta' sorafenib fi stat fiss mogħti f'doża ta' 400 mg darbtejn kuljum ġew evalwati f'pazjenti b'DTC, RCC u HCC. L-ogħla konċentrazzjoni medja ġiet osservata f'pazjenti b'DTC (madwar id-doppju ta' dak osservat f'pazjenti b'RCC u b'HCC), għalkemm il-varjabilità kienet għolja għat-tipi kollha ta' tumor. Ir-raġuni għaż-żieda fil-konċentrazzjoni f'pazjenti b'DTC mhijiex magħrufa.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-*half-life* ta' eliminazzjoni ta' sorafenib hija ta' madwar 25 - 48 siegħa, Sorafenib huwa metabolizzat primarjament fil-fwied u jgħaddi minn metabolizmu ossidattiv, medjat minn CYP 3A4, kif ukoll glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A9. Konjugati ta' Sorafenib jistgħu jinqasmu fl-apparat gastro-intestinali permezz ta' l-attività ta' glucuronidase tal-batterja, u dan jippermetti assorbiment mill-ġdid tas-sustanza attiva mhux konjugata. Intwera li l-għoti flimkien ta' neomycin jinterferi ma' dan il-proċess u jnaqqas il-bijodisponibilità medja ta' sorafenib b'54%.

Sorafenib jirrappreżenta madwar 70 - 85 % ta' l-analiti preżenti fl-plażma fi stat stabbli. Ġew identifikati tmin metaboliti ta' sorafenib, li hamsa minnhom kienu osservatofil-plażma. Il-metabolita prinċipali ta' sorafenib li qed jiċċirkola fil-plażma, pyridine N-oxide, juri potenza *in vitro* simili għal dik ta' sorafenib. Dan il-metabolita jammonta għal madwar 9 - 16 % ta' l-analiti li qed jiċċirkolaw fi stat stabbli.

Wara amministrazzjoni mill-halq ta' doża ta' 100 mg ta' formulazzjoni ta' soluzzjoni ta' sorafenib, 96 % tad-doża kienet irkuprata f'14-il ġurnata, b'77 % tad-doża mnehhija fil-feċi, u 19 % tad-doża mnehhija fl-awrina bħala metaboliti ta' glukuronidazzjoni. Sorafenib mhux mibdul, li jammonta għal 51 % tad-doża, instab fil-feċi iżda mhux fl-urina, u b'hekk jindika li tnehhija biljari tas-sustanza attiva mhux mibdula tista' tikkontribwixxi għall-eliminazzjoni ta' sorafenib.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Analizi ta' tagħrif demografiku jissuggerixxi li m'hemmx relazzjoni bejn il-farmakokinetika u l-età (sa 65 sena), sess jew piż tal-ġisem.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma sarux studji biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' sorafenib f'pazjenti pedjatriċi.

Razza

Ma hemm l-ebda differenzi klinikament rilevanti fil-farmakokinetika bejn individwi Kawkasi u Asjatiċi.

Indeboliment renali

F'erba' provi kliniċi ta' Fażi I, l-espożizzjoni ta' sorafenib fi stat stabbli kienet simili f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat meta mqabbel ma' espożizzjonijiet f'pazjenti b'funzjoni renali normali. M'hemmx tagħrif disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-kreatinina < 30 ml/min). Fi studji kliniku farmakoloġiku (doża waħda ta' 400 mg ta' sorafenib), ma kienet osservata l-ebda relazzjoni bejn l-esponiment ta' sorafenib u l-funzjoni renali f'individwi b'funzjoni renali normali, indeboliment renali hafif, moderat jew sever. M'hemmx tagħrif f'pazjenti li jinhtieg d-djalisi.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'karċinoma epatoċellolari (*HCC*) b'indeboliment epatiku Child-Pugh A jew B (hafif sa moderat), il-valuri ta' espożizzjoni kienu komparabbli u fil-firxa osservata f'pazjenti minghajr indeboliment epatiku. Il-farmakokinetika (PK) ta' sorafenib f'pazjenti b'Child-Pugh A jew B li m'għandhomx HCC kienet simili għal PK f'voluntiera b'saħħithom. M'hemmx tagħrif dwar pazjenti b'indeboliment epatiku Child-Pugh C (sever). Sorafenib jġi mneħhi prinċipalment mill-fwied, u l-espożizzjoni tista' tiżdied f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

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

Il-profil ta' sigurtà ta' qabel l-użu kliniku ta' sorafenib kien studjat fil-ġrieden, firien, klieb u fniek. Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti wrew tibdil (deġenerazzjonijiet u riġenerazzjonijiet) f'bosta organi f'espożizzjonijiet inqas mill-espożizzjoni klinika antiċipata (ibbażat fuq paraguni ta' AUC). Wara dożagġ ripetut fi klieb żgħar u li qed jikbru, kienu osservati effetti fuq l-għadam u s-sniien f'espożizzjonijiet inqas mill-espożizzjoni klinika. Il-bidliet ikkonsistew minn thaxxin irregolari tal-platt tat-tkabbir femorali, ipoċellularità tal-mudullun ta' l-għadam hdejn il-platt tat-tkabbir alterat u alterazzjonijiet fil-kompożizzjoni tad-dentin. Effetti simili ma kienux indotti fi klieb adulti.

Ġie kondott il-programm stàndard ta' studji dwar il-ġenotossicità, u riżultati pożittivi kienu miksuba bħala żjeda fl-aberrazzjonijiet strutturali fil-kromożomi f'analizi taċ-ċelloli mammiferi *in vitro* (ovarju ta' hamster Ċiniż) għal klastoġenicità fil-preżenza ta' attivazzjoni metabolika. Sorafenib ma kienx ġenotossiku fit-test Ames jew fl-analizi *in vivo* tal-mikronukleju tal-ġrieden. Intermedjarju wiehed fil-proċess ta' manifattura, li huwa preżenti ukoll fis-sustanza attiva finali (< 0.15 %), kien pożittiv għall-mutaġenisi f'analizi *in vitro* f'ċelloli tal-batterja (Ames test). Barra minn hekk, il-lott ta' sorafenib ittestjat fil-batterija ġenotossika stàndard inkluda 0.34 % ta' PAPE. Ma sarux studji dwar il-karċinoġenicità b'sorafenib.

Ma sarux studji speċifiċi b'sorafenib fl-animali biex jivvalutaw l-effett fuq il-fertilità. Izda, effett avvers fuq il-fertilità fl-irġiel u n-nisa huwa mistenni minhabba li studji ta' doża ripetuta fl-animali wrew tibdil fl-organi riproduttivi fl-irġiel u n-nisa f'espożizzjonijiet inqas mill-espożizzjoni klinika mistennija (ibbażat fuq l-AUC). Tibdiliet tipiċi ikkonsistew f'sinjali ta' deġenerazzjoni u ritardazzjoni fit-testikoli, epididimi, prostata, u l-bużżieqa seminali tal-firien. Firien nisa wrew nekrozi ċentrali tal-corpora lutea u twaqqif fl-iżvilupp follikolari fl-ovarji. Klieb urew deġenerazzjoni tubolari fit-testikoli u oligospermja.

Sorafenib intwera li huwa embrijotossiku u teratoġeniku meta ingħata lill-firien u fniek f'espożizzjonijiet inqas mill-espożizzjoni klinika. Effetti osservati nkludew tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem ta' l-omm u tal-fetu, żjeda fin-numru ta' risorbimenti tal-fetu u żjeda fin-numru ta' malformazzjonijiet esterni u fil-vixxri.

Studji ta' stima tar-Riskju Ambjentali wrew li sorafenib tosylate għandu l-potenzjal li jkun persistenti, bjoakkumulattiv u tossiku għall-ambjent. Informazzjoni dwar Stima tar-Riskju Ambjentali hi disponibbli fl-EPAR ta' din il-medicina (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Croscarmellose sodium
Microcrystalline cellulose
Hypromellose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Rita tal-pillola:

Hypromellose

Macrogol (3350)

Titanium dioxide (E 171)

Ferric oxide aħmar (E 172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

112-il pillola miksija b' rita (4 x 28) ġo folji trasparenti (PP/Aluminium).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Dan il-prodott mediċinali jista' jkollu riskju potenzjali għall-ambjent. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Bayer AG

51368 Leverkusen

Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/342/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Lulju 2006

Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Lulju 2011

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
L-Italja

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

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

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

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nexavar 200 mg pilloli miksija b'rita
Sorafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 200 mg ta' sorafenib (bhala tosylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/342/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Nexavar 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Pilloli Nexavar 200 mg
Sorafenib

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

Bayer (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TNE
TLI
ERB
HAM
GIM
SIB
HAD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Nexavar 200 mg pilloli miksija b'rita sorafenib

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Nexavar u għalxiex jintuża

Nexavar jintuża għall-kura ta' kanċer fil-fwied (*karċinoma epatoċellulari*).

Nexavar jintuża wkoll biex jikkura il-kanċer tal-kliwi (*karċinoma avanzata taċ-ċellola renali*) fi stadju avanzat meta terapija standard ma għinitx twaqqaf il-marda tiegħek jew hija kkunsidrata mhix xierqa.

Nexavar jintuża għall-kura ta' kanċer tat-tirojde (*karċinoma differenzjata tat-tirojde*).

Nexavar huwa 'l hekk msejjah *inibitur ta' multikinase*. Jaħdem billi jbaxxi ir-rata ta' tkabbir taċ-ċelloli tal-kanċer u billi jaqta' il-provista tad-demmm li żżomm iċ-ċelloli tal-kanċer jikbru.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Nexavar

Tiħux Nexavar

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Nexavar.

Oqgħod attent hafna b'Nexavar

- **Jekk ikollok problemi fil-ġilda.** Nexavar jista' jikkawża raxx u reazzjonijiet fil-ġilda, speċjalment fl-idejn u fis-saqajn. Dawn hafna drabi jistgħu jkunu kkurati mit-tabib tiegħek. Jekk le, it-tabib tiegħek jista' jinterrompi l-kura jew iwaqqafha għal kollox.
- **Jekk għandek pressjoni tad-demmm għolja.** Nexavar jista' jgħolli l-pressjoni tad-demmm, u normalment it-tabib tiegħek jissorvelja il-pressjoni tad-demmm u jista' jagħtik medicina biex jikkuralek il-pressjoni għolja tad-demmm.
- Jekk għandek id-dijabete. Il-livelli taz-zokkor fid-demmm f'pazjenti diabetiċi għandhom jiġu ċċekkati b'mod regolari sabiex jiġi evalwat jekk id-dożagġ tal-medicina anti-dijabetika għandux jiġi aġġustat biex jitnaqqas ir-riskju ta' zokkor baxx fid-demmm.

- **Jekk ikollok xi problemi ta' fsada jew qed tiehu warfarin jew phenprocoumon.** Kura b'Nexavar tista' twassal għall-riskju għola ta' fsada. Jekk qed tiehu warfarin jew phenprocoumon, mediċini li jraqu d-demem biex jipprevjenu emboli tad-demem, jista' jkun hemm riskju akbar ta' fsada.
- **Jekk ikollok uġiġh fis-sider jew problemi fil-qalb.** It-tabib tiegħek jista' jiddeċidi li jinterrompi l-kura jew iwaqqafha għal kollox.
- **Jekk għandek disturb fil-qalb,** bħal sinjal elettriku mhux normali imsejjah "titwil tal-intervall QT"
- **Jekk ha tagħmel operazzjoni, jew jekk reċentament għamilt operazzjoni.** Nexavar jista' jaffettwa il-mod kif ifiequ l-feriti. Normalment kura b'Nexavar titwaqqaf jekk se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek jiddeċidi meta terġa' tibda tiehu Nexavar.
- **Jekk qed tiehu irinotecan jew qed tinghata docetaxel,** li huma wkoll mediċini għall-kanċer. Nexavar jista' jżid l-effetti, speċjalment l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini.
- **Jekk qed tiehu Neomycin jew antibijotiċi oħra.** L-effett ta' Nexavar jista' jiġi mnaqqas.
- **Jekk għandek indeboliment sever tal-fwied.** Jista' jkollok effetti mhux mixtieqa aktar severi meta tiehu din il-mediċina.
- **Jekk għandek funzjoni tal-kliwi hażina.** It-tabib tiegħek se jissorvelja il-bilanċ ta' fluwidu u elettroliti tiegħek.
- **Fertilità.** Nexavar jista' jnaqqas il-fertilità kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa. Jekk inkwetat, kellek lil tabib.
- **Toqob fil-hajt tal-musrana (perforazzjoni gastro-intestinali)** jistgħu jseħħu waqt kura (ara sezzjoni 4: Effetti Sekondarji Possibbli). F'dan il-każ it-tabib tiegħek ser iwaqqaf il-kura.
- **Jekk għandek kanċer tat-tirojda.** It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-calcium fid-demem u l-livelli tal-ormoni tat-tirojda.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak. Jista' jkollok bżonn kura għalihom, jew it-tabib tiegħek jista' jiddeċidi li jbidillek id-doża ta' Nexavar, jew iwaqqaf il-kura għal kollox. (ara wkoll sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibbli).

Tfal u adolexxenti

Tfal u adolexxenti għadhom ma ġewx ittestjati b'Nexavar.

Mediċini oħra u Nexavar

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw Nexavar, jew jiġu affttwati minnu. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi wahda minn din il-lista, jew xi mediċini oħra, inkluż mediċini mingħajr riċetta:

- Rifampicin, Neomycin jew mediċini oħra użati biex jikkuraw infezzjonijiet (**anti-bijotiċi**)
- St John's wort, kura mill-hxejeix għad-**depressjoni**
- Phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital, kura għall-**epilessija** u kundizzjonijiet oħra
- Dexamethasone, **kortikosterojd** użat f'diversi kundizzjonijiet
- Warfarin jew phenprocoumon, antikoagulanti wżati biex **jipprevjenu emboli tad-demem**
- Doxorubicin, capecitabine, docetaxel, paclitaxel u irinotecan, li huma **kura kontra l-kanċer**
- Digoxin, kura għall-**insuffiċjenza tal-qalb** hafifa għal moderata

Tqala u treddiġh

Evita li tinqabad tqila waqt li qed tiġi kkurata b'Nexavar. Jekk tista' tinqabad tqila uża kontraċezzjoni xierqa waqt il-kura. Jekk tinqabad tqila waqt li qed tiġi kkurata b'Nexavar, għid lit-tabib tiegħek immedjament li jiddeċidi jekk il-kura għandix titkompla.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek waqt kura b'Nexavar, minhabba li din il-mediċina tista' tinterferixxi mat-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemmx evidenza li Nexavar jaffettwa l-hila li ssuq jew li thaddem magni.

Nexavar fih sodium

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

3. Kif għandek tiehu Nexavar

Id-doża rakkomandata ta' Nexavar fl-adulti hija ta' 2 x 200 mg pilloli, darbtejn kuljum.

Din hija ekwivalenti għal doża kuljum ta' 800 mg jew erba' pilloli kuljum.

Ibla' l-pilloli ta' Nexavar ma' tazza ilma, jew bla ikel jew ma' ikla li fiha ftit jew ammont moderat ta' xaham. Tiegħ din il-medicina ma' ikliet b'hafna xaham, għax dan jista' jagħmel lil Nexavar inqas effettiv. Jekk għandek hsieb li tiehu ikla b'hafna xaham, hu l-pilloli ta' l-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel.

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

Huwa importanti li tiehu din il-medicina f'madwar l-istess hin kuljum, sabiex ikun hemm ammont stabbli fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm.

Normalment inti tkompli tiehu din il-medicina sakemm tkun qed tiehu benefiċċji kliniċi, jew ma tkunx qed issofri minn effetti sekondarji mhux aċċettabli.

Jekk tiehu Nexavar aktar milli suppost

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk int (jew xi hadd ieħor) hadt aktar mid-doża preskritta. Tehid żejjed ta' Nexavar jagħmel l-effetti sekondarji aktar probabbli jew aktar severi, speċjalment dijarrea u reazzjonijiet tal-ġilda. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu din il-medicina.

Jekk tinsa tiehu Nexavar

Jekk qbist doża, hudha malajr kemm jista' jkun kif tiftakar. Jekk ikun sar kwazi l-hin għad-doża li jmiss, insa dwar id-doża li qbist u kompli bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Din il-medicina jista' taffettwa wkoll ir-riżultati ta' xi testijiet tad-demmm.

Komuni hafna:

jiġstghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- dijarrea
- thossok ma tiflaħx (*tqallih*)
- thossok dgħajjed jew għajjien (*għeja*)
- uġiġħ (inkluż uġiġħ fil-ħalq, uġiġħ fiż-żaqq, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ tat-tumur)
- telf ta' xagħar (*alopecija*)
- pali ta' l-idejn u s-saqajn homor jew jgħuġu (*reazzjoni tal-ġilda tal-id u s-sieq*)
- ħakk u raxx
- ittella' (*rimettar*)
- fsada (inkluż fsada fil-moħħ, ħajt tal-musrana u fil-passaġġ respiratorju; *emorraġġija*)
- pressjoni għolja tad-demmm, jew żjieda fil-pressjoni tad-demmm (*pressjoni għolja*)
- infezzjonijiet
- telf ta' aptit (*anoreksja*)
- stitikezza
- uġiġħ fil-ġogi (*artralġja*)
- deni
- tnaqqis fil-piż

- ġilda xotta

Komuni:

jiġstgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- marda bħal l-influenza
- indigestjoni (*dispepsja*)
- diffikultà biex tibra' (*disfagija*)
- ħalq infjammata jew xott, uġiġħ fl-ilsien (*stomatite u infjammazzjoni tal-muġuża*)
- livelli baxxi ta' kalċju fid-demem (*ipokalċemija*)
- livelli baxxi ta' potassium fid-demem (*ipokalimja*)
- livell baxx ta' zokkor fid-demem (*ipoglicemija*)
- uġiġħ fil-muskoli (*majaġġja*)
- sensazzjonijiet imfikkla fis-swaba ta' l-idejn u tas-saqajn, inkluż tmemnim jew tirziġħ (*newropatija periferali tas-sensi*)
- depressjoni
- problemi fl-erezzjoni (*impotenza*)
- tibdil fil-vuċi (*disfonija*)
- akne
- ġilda infjammata, xotta jew bil-qxur li jaqgħu (*dermatite, tqaxxir tal-ġilda*)
- insuffiċjenza tal-qalb
- attack tal-qalb (*infart mijokardijaku*) jew uġiġħ fis-sider
- żanzin fil-widnejn (hoss ta' żarżir fil-widnejn)
- insuffiċjenza tal-kliewi
- livelli ta' proteina fl-awrina li jkun għoljin b' mod mhux normali (*proteina fl-awrina*)
- dghufija ġenerali jew telf ta' saħħa (*astenija*)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem (*lewkopenija u newtropenija*)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demem (*anemija*)
- numru baxx ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenija)
- infjammazzjoni tal-follikuli tax-xaġħar (*follikulite*)
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (*ipotiroidiżmu*)
- livelli baxxi ta' sodium fid-demem (*iponatremija*)
- tibdil fis-sens tat-togħma (*disġewżja*)
- ħmura fil-wiċċ u ta' spiss f'żoni oħrajn tal-ġilda (*fwawar*)
- imnieher inixxi (*rinoreja*)
- qrusa fl-istonku (*marda ta' rifluss gastroesofagali*)
- kanċer tal-ġilda (*keratoakantomi/kanċer taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda*)
- is-saff ta' barra tal-ġilda jeħxien (*iperkeratozi*)
- kontrazzjoni għall-ġharrieda u involontarja ta' muskolu (*spazmi fil-muskoli*)

Mhux komuni:

jiġstgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- kisja ta' ġewwa ta' l-istonku nfjammata (*gastrite*)
- uġiġħ ta' żaqq (*addome*) ikkawżata minn pankreatite, infjammazzjoni tal-marrara u/jew tal-pajpijiet tal-bili
- ġilda jew għajnejn sofor (*suffejra*) ikkawżata minn livelli għolja ta' pigmenti tal-bili (*iperbilirubinimja*)
- reazzjonijiet bħal allergiġja (inkluż reazzjonijiet tal-ġilda u ħorriqija)
- diżidratazzjoni
- sider imkabbar (*ginekomastija*)
- diffikultà biex tieħu n-nifs (*marda tal-pulmun*)
- ekżema
- glandola tat-tirojde attiva zżejjed (*ipertiroidiżmu*)
- eruzzjonijiet multipli fil-ġilda (*erythema multiformi*)
- pressjoni tad-demem għolja b' mod anormali
- ħofor fil-ħajt tal-musrana (*perforazzjoni gastro-intestinali*)

- nefha riversibbli fil-parti ta' wara tal-mohh li tista' tkun assoċjata ma' uġiġh ta' ras, bidla fis-sensi, aċċessjonijiet u sintomi fil-vista inkluż telf fil-vista (*lewkoenċelopatija posterjuri riversibbli*)
- reazzjoni allergika severa, f' daqqa (*reazzjoni anafilattika*)

Rari:

jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000

- reazzjoni allergika b' nefha fil-ġilda (eż. wiċċ, ilsien) li tista' tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra' (*angjoedima*)
- ritmu tal-qalb mhux normali (*titwil ta' Qt*)
- infjammazzjoni tal-fwied, li tista' twassal għal tqalligh, rimettar, uġiġh addominali, u suffejra (*epatite kkawżata mill-medicina*)
- raxx tixbaħ harqa mix-xemx li tista' issehħ f' ġilda li kienet esposta għal radjoterapija u li tista' tkun severa (*dermatite radiation recall*)
- reazzjonijiet serji tal-ġilda u/jew tal-membrani mukużi li jistgħu jinkludu nfafet juġġhu u deni, inkluż tqaxxir estensiv tal-ġilda (*sindrome Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide*)
- disintegrazzjoni mhux normali tal-muskoli li tista' twassal għall-problemi fil-kliewi (*rabdomijolisi*)
- ħsara tal-kliewi li tikkawżalhom li jnixxu ammonti kbar ta' proteina (*sindrome nefrotiku*)
- infjammazzjoni tal-kanali tad-demem fil-ġilda li tista' tirrizulta f' raxx (*vaskulite lewkoċitoklastika*)

Mhux magħruf: frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli

- funzjoni tal-mohh indebolita li tista' tiġi assoċjata ma' eż. hedla ta' nġhas, bidliet fl-imġiba, jew konfużjoni (*enċefalopatija*)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Nexavar

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

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

Taħzinx din il-medicina f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Nexavar

- Is-sustanza **attiva** hi sorafenib. Kull pillola miksiya b' rita wahda fiha 200 mg sorafenib (bhala tosylate).
- Is-sustanzi l-**ohra** huma:
Qalba tal-pillola: croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate.
Rita tal-pillola: hypromellose, macrogol, titanium dioxide (E 171), ferric oxide aħmar (E 172).

Kif jidher Nexavar u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli miksija b'rita ta' Nexavar 200 mg huma homor u tonidi, bis-salib ta' Bayer fuq naħa u "200" fuq in-naħa l-oħra. Jigu f'pakketti li juru l-granet tal-gimgha li fihom 112-il pillola: erba' folji trasparenti ta' 28 pillola kull wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Il-Manifattur

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Bayer HealthCare Manufacturing Srl
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
L-Italja

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

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359 02-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel.:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel.: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 (0) 118 206 3000

Dan il-ktejjeb kien rivedut l-aħħar f' {xahar SSSS}.

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