

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofigo 1100 kBq/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

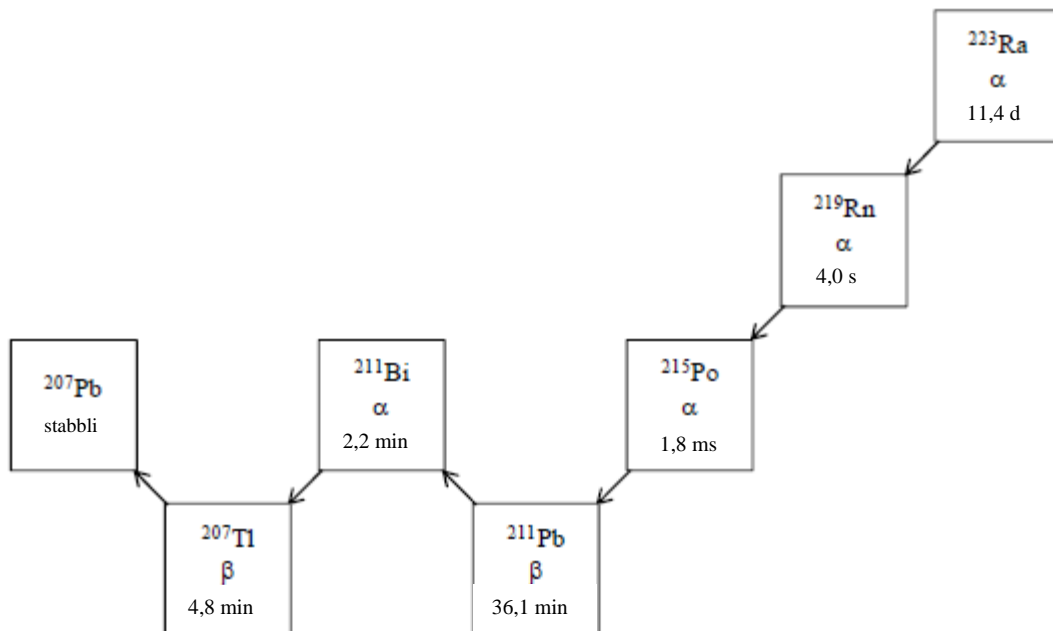
Kull mL ta' soluzzjoni fih 1100 kBq ta' radium Ra 223 dichloride (radium-223 dichloride), li jikkorrispondu għal 0.58 ng ta' radium-223 fid-data ta' referenza. Radium hu preżenti fis-soluzzjoni bħala jone hielsa.

Kull kunjett fih 6 mL ta' soluzzjoni (6.6 MBq ta' radium-223 dichloride fid-data ta' referenza).

Radium-223 jerhi particeċelli alpha b'*half-life* ta' 11.4 jiem. L-attività speċifika ta' radium-223 hi ta' 1.9 MBq/ng.

It-tnaqqis fil-potenza (*decay*) f' sitt stadji ta' radium-223 għal lead-207 isehh permezz ta' emissjonijiet ta' ħajja qasira (*short-lived daughters*), u huwa akkompanjat minn numru ta' emissjonijiet alpha, beta u gamma b'enerġiji u probabbiltajiet ta' emissjoni differenti. Il-porzjon ta' enerġija li toħroġ minn radium-223 u l-emissjonijiet tiegħu bħala particeċelli alpha hu ta' 95.3% (firxa ta' enerġija ta' 5.0 - 7.5 MeV). Il-porzjon li johroġ bħala particeċelli beta hu ta' 3.6% (enerġiji medji huma 0.445 MeV u 0.492 MeV), u l-porzjon li johroġ bħala radjazzjoni gamma hu ta' 1.1% (firxa ta' enerġija ta' 0.01 - 1.27 MeV).

Figura 1: Katina ta' tnaqqis fil-potenza ta' Radium-223 b'*half-lives* fiżiċi u l-mod tat-tnaqqis fil-potenza:



Eċċipienti b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni fih 0.194 mmol (ekwivalenti għal 4.5 mg) ta' sodium.

Għal-lista shiha ta' eċċipienti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Soluzzjoni isotonika ċara, bla kulur b'pH bejn 6.0 u 8.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Xofigo bhala monoterapija jew flimkien ma' analogu tal-ormon li jerhi l-ormon luteinising (LHRH - *luteinising hormone releasing hormone*) hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (mCRPC - *metastatic castration-resistant prostate cancer*), metastasi fl-ghadam bis-sintomi u bl-ebda metastasi magħrufa fil-vixxi, waqt progressjoni wara mill-inqas żewġ linji preċedenti ta' terapija sistemika għal mCRPC (minbarra analogi ta' LHRH), jew ineligibbli għal kwalunkwe trattament sistemiku għal mCRPC disponibbli (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Xofigo għandu jingħata biss minn persuni awtorizzati biex jimmaniġġjaw radjofarmaċewtiċi f'ambjent kliniku maħsub għalihom (ara sezzjoni 6.6), u wara evalwazzjoni tal-pazjent minn tabib ikkwalifikat.

Pożoloġija

Il-kors tad-doża ta' Xofigo hu attività ta' 55 kBq għal kull kg ta' piż tal-ġisem, mogħti f'intervalli ta' 4 ġimgħat għal 6 injezzjonijiet.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aktar minn 6 injezzjonijiet ta' Xofigo ma ġewx studjati.

Għal dettalji dwar il-kalkolu tal-volum li għandu jingħata, ara sezzjoni 12.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda differenzi ġenerali fis-sigurtà u l-effikaċja ma ġew osservati bejn pazjenti anzjani (b'età ≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar (b'età < 65 sena) fl-istudju ta' fażi III. Aġġustament fid-doża mhux ikkunsidrat meħtieġ f'pazjenti anzjani.

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xofigo ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Peress li radium-223 mhux metabolizzat mill-fwied u lanqas ma jiġi eliminat permezz tal-bili mill-marrara, indeboliment tal-fwied mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' radium-223 dichloride. Aġġustament fid-doża mhux ikkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Indeboliment tal-kliwi

Fl-istudju kliniku ta' fażi III, ma ġew osservati l-ebda differenzi rilevanti fis-sigurtà jew l-effikaċja bejn pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina [CLCR - *creatinine clearance*]: 50 sa 80 mL/min) u funzjoni normali tal-kliwi. Hemm disponibbli *dejta* limitata għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (CLCR: 30 sa 50 mL/min). M'hemmx *dejta* disponibbli għal pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (CLCR < 30 mL/min) jew li għandhom mard tal-kliwi tal-aħħar stadju. Madankollu, peress li t-tnehhija fl-awrina hi minima u r-rotta maġġuri tat-tnehhija hi fl-ippurgar, indeboliment tal-kliwi mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' radium-223 dichloride. Aġġustament fid-doża mhux ikkunsidrat meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Xofigo fil-popolazzjoni pedjatrika, fl-indikazzjoni ta' kanċer tal-prostata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Xofigo hu għal użu fil-vini. Irid jingħata permezz ta' injezzjoni bil-mod (ġeneralment sa minuta).

Il-linja ta' aċċess fil-vini jew kannula trid titlaħlah b'soluzzjoni għall-injezzjoni isotonika ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) qabel u wara l-injezzjoni ta' Xofigo.

Għal istruzzjonijiet addizzjonali dwar l-użu tal-prodott mediċinali, ara sezzjonijiet 6.6 u 12.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Xofigo huwa kontraindikat flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Kombinazzjoni ma' abiraterone u prednisone/prednisolone jew ma' terapiji sistemiki għall-kanċer minbarra analogi ta' LHRH

Analizi interim minn prova klinika f'pazjenti li qatt ma hadu trattament ta' kimoterapija b'kanċer tal-prostata mhux sintomatiku jew kemmxejn sintomatiku rezistenti għall-kastrazzjoni u marda progressiva b'metastasi fl-għadam wera riskju akbar ta' ksur u tendenza għal zieda fil-mortalità fost pazjenti li kienu qed jirċievu Xofigo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk Xofigo huwa kontraindikat flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xofigo flimkien ma' terapiji għall-kanċer minbarra analogi ta' LHRH għadhom ma' ġewx determinati s'issa; riskju akbar ta' mortalità u ksur huwa possibbli. Għalhekk il-kombinazzjoni ta' radium-223 ma' terapiji sistemiki ohra għall-kanċer minbarra analogi ta' LHRH mhix rakkomandata.

Data dwar perjodu ta' sigurtà li warajh Xofigo jista' jingħata wara trattament b'abiraterone acetate flimkien ma' prednisone/prednisolone u viċe versa hija limitata. Ibbażat fuq il-*half-life* tal-eliminazzjoni ta' Xofigo u abiraterone, huwa rakkomandat li trattament sussegwenti b'Xofigo ma jinbediex għal mill-inqas 5 ijiem wara l-aħħar għoti ta' abiraterone acetate flimkien ma' prednisone/prednisolone. Trattament sistemiku sussegwenti għall-kanċer m'għandux jinbeda għal mill-inqas 30 jum wara l-aħħar għoti ta' Xofigo.

Trattament ta' pazjenti b'metastasi fl-għadam mingħajr sintomi jew kemmxejn sintomatiku

Zieda fir-riskju ta' mewt u fratturi kienet osservata fi studju kliniku, fejn Xofigo ġie miżjud ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone f'pazjenti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni mhux sintomatiku jew kemmxejn sintomatiku.

Il-benefiċċju tat-trattament ta' Xofigo f'adulti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni u metastasi fl-għadam mhux sintomatiku biss mhuwiex stabbilit. L-użu ta' Xofigo għalhekk mhux rakkomandat għat-trattament ta' adulti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni u metastasi fl-għadam mhux sintomatiku biss. F'adulti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni u metastasi fl-għadam kemmxejn sintomatiku, il-benefiċċju tat-trattament għandu jiġi evalwat b'attenzjoni biex ikun akbar mir-riskji billi attività osteoplastika għolja aktarx tkun meħtieġa għall-benefiċċju tat-trattament (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'livell baxx ta' metastasi osteoplastiku fl-għadam

Fi studji kliniċi, pazjenti b'inqas minn 6 metastasi fl-għadam kellhom riskju akbar ta' ksur u ma kellhomx benefiċċju ta' sopravivenza statistikament sinifikanti. Analizi ta' sottogrupp speċifikata minn qabel uriet ukoll li s-sopravivenza globali ma tjiġitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'ALP totali ta' < 220 U/L. Għalhekk

f'pazjenti b'livell baxx ta' metastasi osteoblastiku fl-għadam radium-223 mhux rakkomandat (ara sezzjoni 5.1).

Trazzin tal-mudullun

Trazzin tal-mudullun, b'mod speċjali tromboċitopenija, newtrogenija, lewkopenija u panċitopenija, ġie rrapportat f'pazjenti kkurati b'Xofigo (ara sezzjoni 4.8).

Għalhekk, trid issir evalwazzjoni ematoloġika tal-pazjenti fil-linja bażi u qabel kull doża ta' Xofigo. Qabel l-ewwel għoti, l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC - *absolute neutrophil count*) għandu jkun ta' $\geq 1.5 \times 10^9/L$, l-għadd tal-plejtlits ta' $\geq 100 \times 10^9/L$ u l-emoglobina ≥ 10.0 g/dL. Qabel għoti sussegwenti, l-ANC għandu jkun ta' $\geq 1.0 \times 10^9/L$ u l-għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$. F'każ li ma jkun hemm l-ebda irkupru f'dawn il-valuri fi żmien 6 ġimgħat wara l-aħħar għoti ta' Xofigo minkejja li l-pazjent ikun irċieva kura standard, kura addizzjonali b'Xofigo għandha titkompla biss wara evalwazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju/riskju.

Pazjenti b'evidenza ta' riserva kompromessa tal-mudullun, eż. wara kura b'kimoterapija ċitotossika u/jew radjazzjoni fil-passat (EBRT - *external beam radiation treatment*) jew pazjenti b'kanċer tal-prostata b'infiltrazzjoni avanzata mifruxa fl-għadam (EOD4; "superskan"), għandhom jiġu kkurati b'kawtela. Żieda fl-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ematoloġiċi bħal newtrogenija u tromboċitopenija kienet osservata f'dawn il-pazjenti waqt l-istudju ta' fazi III (ara sezzjoni 4.8).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' kimoterapija ċitotossika mwettqa wara kura b'Xofigo ma ġewx determinati s'issa. Id-dejta limitata disponibbli tindika li pazjenti li jirċievu kimoterapija wara Xofigo kellhom profil ematoloġiku simili meta mqabbel ma' pazjenti li jirċievu kimoterapija wara placebo (ara wkoll sezzjoni 5.1).

Marda ta' Crohn u kolite ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Xofigo f'pazjenti bil-marda ta' Crohn u kolite ulċerattiva ma ġewx studjati. Minhabba l-eliminazzjoni fl-ippurġar ta' Xofigo, radjazzjoni tista' twassal għall-aggravar ta' marda infjammatorja akuta tal-musrana. Xofigo għandu jingħata biss wara valutazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju-riskju f'pazjenti b'marda infjammatorja akuta tal-musrana.

Kompressjoni tas-sinsla

F'pazjenti b'kompressjoni tas-sinsla mhux ikkurata, imminenti jew stabbilita, il-kura bi standard ta' kura, kif indikat klinikament, għandha titlesta qabel ma tibda jew tkompli l-kura b'Xofigo.

Ksur fl-għadam

Xofigo iżid ir-riskju ta' ksur fl-għadam. Fi studju kliniku, iż-żieda ta' Xofigo ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone ziedet l-inċidenza ta' ksur b'madwar tliet darbiet fil-grupp ta' Xofigo (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Żieda fir-riskju ta' ksur instabet speċjalment f'pazjenti bi storja medika ta' osteoporozzi u f'pazjenti b'inqas minn 6 metastasi fl-għadam. Xofigo huwa maħsub li jakkumula f'siti fejn l-għadam jinbidel malajr bħal siti b'mard deġenerattiv tal-għadam (osteoporozzi) jew fejn kien hemm ksur riċenti (mikro) u b'hekk iżżid ir-riskju ta' ksur. Fatturi oħra bħall-użu konkomitanti ta' steroidi jistgħu jkomplu jżidu r-riskju ta' ksur.

Qabel ma tibda radium-223 għandhom jiġu smati b'attenzjoni, l-istat tal-għadam (eż. permezz ta' xintigrafija, kejl tad-densità tal-minerali fl-għadam) u r-riskju fil-linja bażi ta' ksur tal-pazjenti (eż. osteoporozzi, inqas minn 6 metastasi fl-għadam, mediċina li żżid ir-riskju ta' ksur, indiċi tal-massa tal-ġisem baxx) u dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal mill-inqas 24 xahar. Miżuri preventivi bħall-użu ta' bisphosphonates jew denosumab għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma jinbeda jew jitkompla t-trattament b'Xofigo (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti b'riskju għoli ta' ksur fil-linja bażi, il-benefiċċju tat-trattament għandu jiġi evalwat b'attenzjoni biex ikun akbar mir-riskju. F'pazjenti bi ksur fl-għadam, stabbilizzazzjoni ortopedika tal-ksur għandha titwettaq qabel ma tibda jew tkompli l-kura b'Xofigo.

Osteonekrosi tax-xedaq

F'pazjenti li jieħdu bisphosphonates u Xofigo, žieda fir-riskju ta' žvilupp ta' osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - *osteonecrosis of the jaw*) ma tistax tiđi eskluża. Fl-istudju ta' faži III, każijiet ta' ONJ kienu rrappurtati f'0.67% tal-pazjenti (4/600) fil-grupp ta' Xofigo meta mqabbel ma' 0.33% tal-pazjenti (1/301) fil-grupp tal-plaċebo. Madankollu, il-pazjenti kollha b'ONJ kienu wkoll esposti minn qabel jew fl-istess ħin għal bisphosphonates (eż. zoledronic acid) u għall-kimoterapija minn qabel (eż docetaxel).

Neoplażmi malinni sekondarji

Xofigo jikkontribwixxi għall-esponiment globali kumulattiv fit-tul għar-radjazzjoni tal-pazjent. Għalhekk, esponiment globali kumulattiv fit-tul għar-radjazzjoni jista' jkun assoċjat ma' riskju miżjud ta' kanċer u difetti ereditarji. B'mod partikolari, ir-riskju ta' osteosarkoma, sindrome majelodisplastika u lewkimja jista' jįždied. Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' kanċer ikkawżat minn Xofigo fil-provi kliniċi b'segwitu li dam sa tliet snin.

Tossicità gastrointestinali

Xofigo iżid l-inċidenza ta' dijarea, dardir u rimettar (ara sezzjoni 4.8) li tista' twassal għal deidratazzjoni. Il-konsum orali u l-istat ta' fluwidu tal-pazjenti għandhom jiđu mmonitorjati b'attenzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku jekk ikollhom esperjenza ta' dijarea, dardir jew rimettar severi jew persistenti. Pazjenti li juri sinjali jew sintomi ta' deidratazzjoni jew ipovolemija għandhom jiđu ttrattati minnufih.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Skont il-volum mogħti, dan il-prodott mediċinali jista' jkun fih sa 2.35 mmol (54 mg) ta' sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 2.7% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult..

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

Ma twettaq l-ebda studju kliniku ta' interazzjoni.

Peress li interazzjonijiet ma' calcium u phosphate ma jistgħux jiđu esklużi, twaqqif temporanju ta' suppliment b'dawn is-sustanzi u/jew Vitamina D għandu jiđu kkunsidrat xi jiem qabel ma tinbeda l-kura b'Xofigo.

Kimoterapija flimkien ma' Xofigo jista' jkollha effetti addittivi fuq it-trażzin tal-mudullun (ara sezzjoni 4.4). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kimoterapija flimkien ma' Xofigo ma ġewx determinati s'issa.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Kontraċezzjoni fl-irġiel

Ma sarux studji b'Xofigo dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali.

Minhabba l-effetti potenzjali fuq l-ispermatogenezi assoċjati mar-radjazzjoni, l-irġiel għandhom jingħataw parir biex jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u sa 6 xhur wara l-kura b'Xofigo.

Tqala u treddiġh

Xofigo mhuwiex indikat fin-nisa. Xofigo m'għandux jintuża f'nisa li huma tqal, jew li jistgħu jkunu tqal, jew minn nisa li jkunu qed irediġu.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' Xofigo fuq il-fertilità fil-bnedmin.

Ibbażat fuq studji fuq l-animali, hemm riskju potenzjali li radjazzjoni minn Xofigo tista' tikkawża effetti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3). Pazjenti rġiel għandhom jiehdu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel il-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xofigo m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil globali tas-sigurtà ta' Xofigo hu bbażat fuq dejta minn 600 pazjent ikkurati b'Xofigo fl-istudju ta' fazi III.

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew osservati bl-**aktar mod frekwenti** ($\geq 10\%$) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Xofigo kienu dijarea, dardir, rimettar, tromboċitopenija u ksur fl-għadam.

Ir-reazzjonijiet avversi l-**aktar serji** kienu tromboċitopenija u newtrogenija (ara sezzjoni 4.4 u 'Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula' hawn taht).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġew osservati b'Xofigo huma rrapprezentati fit-tabella hawn taht (ara Tabella 1). Huma kklassifikati skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi. It-terminu MedDRA l-iktar xieraq jintuża biex jiddeskrivi ċerta reazzjoni u s-sinonimi u l-kondizzjonijiet relatati magħha.

Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi huma kklassifikati skont il-frekwenzi tagħhom. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi f'pazjenti kkurati b'Xofigo

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (MedDRA)	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Tromboċitopenija	Newtrogenija Panċitopenija Lewkopenija	Limfopenija
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Rimettar Dardir		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ksur fl-għadam		Osteoporozzi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:		Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Ksur fl-ghadam

Xofigo iżid ir-riskju ta' ksur fl-ghadam (ara sezzjoni 5.1). Fi studji kliniċi, l-użu simultanju ta' bisphosphonates jew denosumab naqqas l-inċidenza ta' ksur f'pazjenti ttrattati b' monoterapija ta' radium-223. Ksur sehh sa 24 xahar wara l-ewwel doża ta' radium-223.

Tromboċitopenija u newtrogenija

Tromboċitopenija (il-grad kollha) sehhet fi 11.5% tal-pazjenti kkurati b'Xofigo u f'5.6% tal-pazjenti li rċieww plaċebo. Tromboċitopenija ta' grad 3 u 4 giet osservata f'6.3% tal-pazjenti kkurati b'Xofigo u fi 2% tal-pazjenti li rċieww plaċebo (ara sezzjoni 4.4). B'mod ġenerali, il-frekwenza ta' tromboċitopenija ta' grad 3 u 4 kienet aktar baxxa f'pazjenti li fil-passat ma rċieww docetaxel (2.8% f'pazjenti kkurati b'Xofigo kontra 0.8% f'pazjenti li rċieww plaċebo) meta mqabbla ma' pazjenti li fil-passat irċieww docetaxel (8.9% f'pazjenti kkurati b'Xofigo kontra 2.9% f'pazjenti li rċieww plaċebo). F'pazjenti b'EOD4 ("superskan"), tromboċitopenija (il-grad kollha) giet irrappurtata f'19.6% tal-pazjenti kkurati b'Xofigo u f'6.7% tal-pazjenti li rċieww plaċebo. Tromboċitopenija ta' grad 3 u 4 kienet osservata f'5.9% tal-pazjenti kkurati b'Xofigo u f'6.7% tal-pazjenti li rċieww plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Newtrogenija (il-grad kollha) giet irrappurtata f'5% tal-pazjenti kkurati b'Xofigo u f'1% tal-pazjenti li rċieww plaċebo. Newtrogenija ta' grad 3 u 4 giet osservata fi 2.2% tal-pazjenti kkurati b'Xofigo u f'0.7% tal-pazjenti li rċieww plaċebo. B'mod ġenerali, il-frekwenza ta' newtrogenija ta' grad 3 u 4 kienet iktar baxxa f'pazjenti li fil-passat ma ħadux docetaxel (0.8% f'pazjenti kkurati b'Xofigo kontra 0.8% f'pazjenti li rċieww plaċebo) meta mqabbla ma' pazjenti li fil-passat irċieww docetaxel (3.2% f'pazjenti kkurati b'Xofigo kontra 0.6% f'pazjenti li rċieww plaċebo).

Fi studju ta' fażi I, il-punti minimi tal-ghadd tan-newtrofili u tal-plejtlits sehhej wara ġimagħtejn sa 3 ġimghat wara għoti fil-vini ta' doża wahda ta' Xofigo.

Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Reazzjonijiet ta' grad 1 u 2 fis-sit tal-injezzjoni, bħal eritema, uġiġh u nefha, ġew irrappurtati f'1.2% tal-pazjenti kkurati b'Xofigo u f'0% tal-pazjenti li rċieww plaċebo.

Neoplażmi malinni sekondarji

Xofigo jikkontribwixxi għall-esponiment globali kumulattiv fit-tul għar-radjazzjoni tal-pazjent. Esponiment globali kumulattiv fit-tul għar-radjazzjoni jista' jkun assoċjat ma' riskju miżjud ta' kanċer u difetti ereditarji. B'mod partikolari, ir-riskju ta' osteosarkoma, sindrome majelodisplastika u lewkimja jista' jżjed. Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' kanċer ikkawżat minn Xofigo fil-provi kliniċi b' segwitu li dam sa tliet snin.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Ma kien hemm l-ebda rapporti ta' doża eċċessiva ta' Xofigo li nġhatat b' mod aċċidentali waqt l-istudji kliniċi.

M'hemm l-ebda antidot speċifiku. F'każ ta' doża eċċessiva aċċidentali, għandhom jitwettqu miżuri ta' appoġġ ġenerali, li jinkludu monitoraġġ għal tossiċità ematoloġika u gastrointestinali potenzjali.

Dozi wahidhom ta' Xofigo b' attività sa 276 kBq għal kull kg ta' piż tal-ġisem ġew evalwati fi prova klinika ta' fażi I u ma ġew osservati l-ebda tossiċitajiet li jllimitaw id-doża.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Radjufarmaċewtiċi terapewtiċi, radjufarmaċewtiċi terapewtiċi oħrajn, radjufarmaċewtiċi terapewtiċi varji, Kodiċi ATC: V10XX03.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Xofigo hu mediċina terapewtika li tarmi partiċelli alpha.

Il-parti attiva radium-223 (bħala radium-223 dichloride) timita l-calcium u timmira b' mod selettiv l-ghadam, speċifikament zoni ta' metastasi fl-ghadam, billi tiffirma kumplessi mal-minerali tal-ghadam hydroxyapatite. It-trasferiment ta' enerġija lineari qawwija ta' emittenti alpha (80 keV/ μm) iwassal għal frekwenza għolja ta' qtugħ tad-*double strand* tad-DNA f' ċelluli ta' biswit it-tumur, u dan jirriżulta f' effett ċitotossiku qawwi. Effetti addizzjonali fuq il-mikro-ambjent tat-tumur inklużi osteoblasts u osteoklasts ukoll jikkontribwixxu għall-effikaċja *in vivo*. Il-firxa ta' partiċelli alpha minn radium-223 hi inqas minn 100 μm (inqas minn 10 dijametri ta' ċelluli) u dan jiminimizza l-ħsara lil tessut normali fil-madwar.

Effetti farmakodinamiċi

Meta mqabbel mal-plaċebo, kien hemm differenza sinifikanti favur Xofigo għall-ħames bijomarkaturi kollha tas-serum għall-bidla tal-ghadam li ġie studjat fi studju ta' fażi II li fih il-parteċipanti ntgħażlu b' mod każwali (markaturi tal-formazzjoni tal-ghadam: alkaline phosphatase [ALP] tal-ghadam, ALP totali u procollagen I N propeptide [PINP], markaturi tal-assorbiment mill-ġdid tal-ghadam: C-terminal crosslinking telopeptide ta' collagen ta' tip I / C-terminal crosslinked telopeptide ta' collagen ta' tip I fis-serum [S-CTX-I] u crosslinked C-telopeptide [ICTP] ta' collagen ta' tip I).

Elettrofizjoloġija kardijaka / titwil ta' QT

Ma ġew osservati l-ebda effetti sinifikanti ta' titwil ta' QTc wara injezzjoni fil-vini ta' Xofigo meta mqabbel ma' plaċebo f' sottgrupp ta' 29 pazjent fl-istudju ta' fażi III (ALSYMPCA).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' Xofigo ġew evalwati fi studju double-blind ta' fażi III, li fih il-parteċipanti ntgħażlu b' mod każwali, b' dozi multipli u multiċentriku (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) f' pazjenti b' kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni b' metastasi fl-ghadam bis-sintomi. Pazjenti b' metastasi fl-vixxi u b' limfadenopatija malinna li taqbeż it-3 ċm ġew esklużi.

Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali. Punti aħharin sekondarji ewlenin kienu jinkludu iż-żmien sa avvenimenti skeletriċi sintomatiċi (SSE - *symptomatic skeletal events*), iż-żmien għall-progressjoni ta' alkaline phosphatase (ALP) totali, iż-żmien għall-progressjoni ta' antiġen speċifiku għall-prostata (PSA - *prostate specific antigen*), rispons għal ALP totali u normalizzazzjoni ta' ALP totali.

Fid-data ta' skadenza tal-analiżi interim ippjanata minn qabel (analiżi konfermatorja), total ta' 809 pazjent intgħażlu b' mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu Xofigo 55 kBq/kg fil-vini kull 4 ġimgħat għal 6 ċikli (N = 541) flimkien mal-aħjar standard ta' kura, jew plaċebo li jaqbel flimkien mal-aħjar standard ta' kura (N=268). L-aħjar standard ta' kura kien jinkludi pereżempju: radjuterapija b' raġġ lokali estern, bisphosphonates, kortikosteroidi, antiandroġeni, estroġeni, estramustine jew ketoconazole.

Analiżi deskrittiva aġġornata dwar is-sigurtà u tas-sopravivenza globali twettqet f' 921 pazjent li ntgħażlu b' mod każwali qabel l-implimentazzjoni tal-bidla (i.e. il-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo ġew offruti li jingħataw kura b' Xofigo).

Karatteristiċi demografiċi u fil-linja bażi tal-marda (popolazzjoni tal-analiżi interim) kienu simili bejn il-gruppi ta' Xofigo u l-gruppi tal-plaċebo u qed jintwerew hawn taht għal Xofigo:

- l-età medja tal-pazjenti kienet ta' 70 sena (firxa minn 49 sa 90 sena).
- 87% tal-pazjenti rreġistrati kellhom punteġġ tal-istat ta' hila ECOG ta' 0-1.
- 41% irċiew bisphosphonates.
- 42% tal-pazjenti ma rċiewx docetaxel fil-passat għax ġew ikkunsidrati li ma kinux eligibbli jew irrifjutaw li jirċiewu docetaxel.
- 46% tal-pazjenti ma kellhom l-ebda wġiġh jew uġiġh ta' skala 1 tal-WHO (mingħajr sintomi jew b'sintomi hfief) u 54% kellhom uġiġh ta' skala 2-3 tal-WHO.
- 16% tal-pazjenti kellhom <6 metastasi fl-għadam, 44% tal-pazjenti kellhom bejn 6 u 20 metastasi fl-għadam, 40% tal-pazjenti kellhom aktar minn 20 metastasi fl-għadam jew superscan.

Matul il-perijodu ta' kura, 83% tal-pazjenti rċiew agonisti ta' *luteinising hormone releasing hormone* (LHRH) u 21% tal-pazjenti rċiew antiandroġeni fl-istess hin.

Ir-rizultati tal-analiżi interim kif ukoll dawk tal-analiżi aġġornata żvelaw li s-sopravivenza globali kienet itwal b' mod sinifikanti f' pazjenti kkurati b' Xofigo flimkien mal-aħjar standard ta' kura meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo flimkien mal-aħjar standard ta' kura (ara Tabella 2 u Figura 2). Kienet osservata rata oġhla ta' mwiet mhux relatati ma' kanċer tal-prostata fil-grupp tal-plaċebo (26/541, 4.8% fil-grupp ta' Xofigo meta mqabbel ma' 23/268, 8.6% fil-grupp tal-plaċebo).

Tabella 2: Rizultati tas-sopravivenza mill-istudju ta' fazi III ALSYMPCA

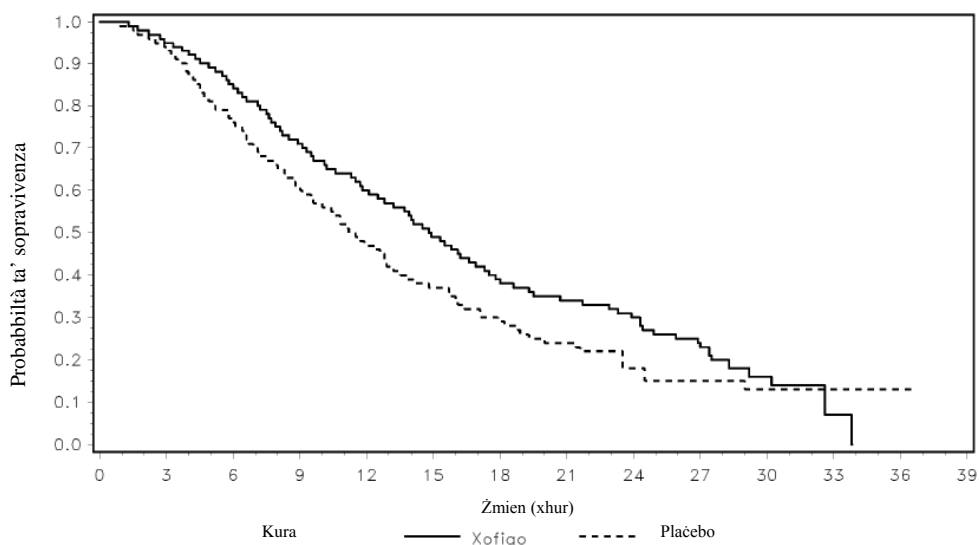
	Xofigo	Plaċebo
Analizi interim	N = 541	N = 268
Numru (%) ta' mwiet	191 (35.3%)	123 (45.9%)
Sopravivenza globali medjana (xhur) (CI ta' 95%)	14.0 (12.1 – 15.8)	11.2 (9.0 – 13.2)
Proporzjon ta' periklu ^b (CI ta' 95%)	0.695 (0.552 – 0.875)	
valur p ^a (2 naħat)	0.00185	
Analizi aġġornata	N = 614	N = 307
Numru (%) ta' mwiet	333 (54.2%)	195 (63.5%)
Sopravivenza globali medjana (xhur) (CI ta' 95%)	14.9 (13.9 – 16.1)	11.3 (10.4 – 12.8)
Proporzjon ta' periklu ^b (CI ta' 95%)	0.695 (0.581 – 0.832)	

CI = intervall ta' kunfidenza

^a L-istudju ta' Fazi III ALSYMPCA twaqqaf għall-effikaċja wara l-analizi interim. Billi l-analizi aġġornata hi pprovduta għal skopijiet deskrittivi biss, valur p mhux ixxiprovdut.

^b Proporzjon ta' periklu (Xofigo fuq plaċebo) < 1 jiffavorixxi Xofigo.

Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (analizi aġġornata)



Numru ta' pazjenti f' riskju

	Kura	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Plaċebo	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Ir-rizultati tal-analizi interim u l-analizi aġġornata wkoll urew titjib sinifikanti fil-punti aħharin sekondarji ewlenin kollha fil-grupp ta' Xofigo meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo (ara Tabella 3). Dejta dwar iż-żmien sal-avveniment dwar progressjoni ta' ALP giet appoġġata minn vantaġġ statistikament sinifikanti rigward normalizzazzjoni ta' ALP u rispons ta' ALP f' ġimgha 12.

Tabella 3: Puntj ahharin sekondarji tal-effikaċja mill-istudju ta' fażi III ALSYMPCA (analizi interim)

		Inċidenza [nru. (%) ta' pazjenti]		Analizi taż-żmien sal-avveniment (CI ta' 95%) [nru. medjan ta' xhur] Proporzjon ta' valur p			
		Xofigo N = 541	Plaċebo N = 268	Xofigo N = 541	Plaċebo N = 268	< 1 jiffavorixxi Xofigo	
Avveniment skeletriku sintomatiku (SSE)	Punt ahhari kompost ta' SSE^a	132 (24.4%)	82 (30.6%)	13.5 (12.2–19.6)	8.4 (7.2–NE) ^b	0.610 (0.461–0.807)	0.00046
	Radjazzjoni b'raġġ estern għas-solliev mill-uġiġh	122 (22.6%)	72 (26.9%)	17.0 (12.9–NE)	10.8 (7.9–NE)	0.649 (0.483–0.871)	0.00375
	Kompressjoni tas-sinsla	17 (3.1%)	16 (6.0%)	NE	NE	0.443 (0.223–0.877)	0.01647
	Intervent kirurgiku	9 (1.7%)	5 (1.9%)	NE	NE	0.801 (0.267–2.398)	0.69041
	Ksur tal-ghadam	20 (3.7%)	18 (6.7%)	NE	NE	0.450 (0.236–0.856)	0.01255
Progressjoni totali ta' ALP^c		79 (14.6%)	116 (43.3%)	NE	3.7 (3.5–4.1)	0.162 (0.120–0.220)	< 0.00001
Progressjoni ta' PSA^d		288 (53.2%)	141 (52.6%)	3.6 (3.5–3.7)	3.4 (3.3–3.5)	0.671 (0.546–0.826)	0.00015

ALP = alkaline phosphatase; CI = intervall ta' kunfidenza; NE = ma jistax jiġi stmat; PSA = antiġen speċifiku għall-prostata; SSE = avveniment skeletriku sintomatiku

a Definit bhala l-okkorrenza ta' kwalunkwe wiehed minn dawn li ġejjin: radjuterapija b'raġġ estern għas-solliev mill-uġiġh, jew ksur patoloġiku, jew kompressjoni tas-sinsla, jew intervent kirurgiku ortopediku relatat ma' tumor

b Ma jistax jiġi stmat minhabba avvenimenti mhux suffiċjenti wara l-medjan

c Definit bhala zieda ta' $\geq 25\%$ meta mqabbel mal-linja bażi/livell minimu.

d Definit bhala zieda ta' $\geq 25\%$ u zieda fil-valur assolut ta' ≥ 2 ng/mL meta mqabbel mal-linja bażi/livell minimu.

Analizi tas-sopravivenza tas-sottogrupp

L-analizi tas-sopravivenza tas-sottogrupp uriet benefiċċju ta' sopravivenza konsistenti għall-kura b'Xofigo, indipendenti mill-użu ta' biphosphonates fil-linja bażi u użu preċedenti ta' docetaxel.

Ma jistax jintwera benefiċċju ta' sopravivenza globali statistikament sinifikanti fis-sottogrupperi ta' pazjenti b'inqas minn 6 metastasi (HR għal radium-223 għal plaċebo 0.901; CI ta' 95% [0.553-1.466], $p=0.674$) jew alkaline phosphatase (ALP) totali fil-linja bażi (ALP) < 220 U/L (HR 0.823; CI ta' 95% [0.633-1.068], $p=0.142$) fl-istudju ta' fażi III ALSYMPCA. Għalhekk, l-effikaċja tista' titnaqqas f'pazjenti b'livell baxx ta' attività osteoblastika mill-metastasi fl-ghadam tagħhom.

Kwalità tal-ħajja

Kwalità tal-ħajja Relatata mas-Sahħa (HRQOL - *Health Related Quality of Life*) ġiet evalwata fl-istudju ta' fażi III ALSYMPCA billi ntuzaw kwestjonarji speċifiċi: il-EQ-5D (strument ġeneriku) u l-FACT-P (strument speċifiku tal-kanċer tal-prostata). Iż-żewġ gruppi kellhom telf fil-kwalità tal-ħajja. Imqabbel mal-plaċebo, it-tnaqqis fil-kwalità tal-ħajja kien aktar bil-mod għal Xofigo matul il-perijodu ta' kura kif imkejje mill-punteġġ tal-indiċi tal-utilità EQ-5D (-0.040 kontra -0.109; $p=0.001$), punteġġi tal-istat ta' saħħa tal-Analogu Viżiv (VAS - *Visual Analogue health status scores*) awto-rappurtat EQ-5D (-2.661 kontra -5.860; $p=0.018$) u l-punteġġ totali FACT P (-3.880 kontra -7.651, $p=0.006$) iżda ma laħqux differenzi importanti minimi ppubblikati. Hemm evidenza limitata li d-dewmien fit-telf ta' HRQOL jestendi aktar mill-perijodu ta' kura.

Solliev mill-uġiġh

Ir-rizultati mill-istudju ta' fażi III ALSYMPCA dwar iż-żmien sa terapija ta' radjazzjoni b'raġġi esterni (EBRT - *external beam radiation therapy*) għas-solliev mill-uġiġh u inqas pazjenti li rrapportaw uġiġh fl-ghadam bhala avveniment avvers fil-grupp ta' Xofigo jindikaw effett pożittiv fuq uġiġh fl-ghadam.

Kura sussegwenti b'sustanzi ċitotossiċi

Fil-kors tal-istudju ALSYMPCA li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1, 93 (15.5%) pazjent fil-grupp ta' Xofigo u 54 (17.9%) pazjent fil-grupp tal-plaċebo rċievew kimoterapija ċitotossika f'hinjiet differenti wara l-aħħar kura. Ma kinux evidenti differenzi fil-valuri ematoloġiċi tal-laboratorju bejn iż-żewġ gruppi.

Kombinazzjoni ma' abiraterone u prednisone/prednisolone

L-effikaċċja klinika u s-sigurtà ta' bidu fl-istess waqt ta' trattament ta' Xofigo, abiraterone acetate u prednisone/prednisolone ġew evalwati fi studju *randomised*, ikkontrollat bil-plaċebo, b'aktar minn ċentru wiehed ta' fażi III (prova ERA-223) fi 806 pazjenti li qatt ma hadu kimoterapija qabel b'kanċer tal-prostata mhux sintomatiku jew kemmxejn sintomatiku reżistenti għall-kastrazzjoni b'metastasi fl-għadam. Fl-istudju ġie żvelat liema trattament kien qed jingħata kmieni abbażi ta' Rakkomandazzjoni tal-Kumitat Indipendenti tal-Monitoraġġ tad-Data. F'analizi interim, kienu osservati żieda fl-inkidenza ta' ksur (28.6% vs 11.4%) u tnaqqis fis-sopravivenza globali medjana (30.7 xhur kontra 33.3 xhur, HR 1.195, CI ta' 95% [0.950-1.505], p=0.13) fost pazjenti li kienu qed jirċievu Xofigo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Xofigo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tal-kondizzjonijiet kollha inklużi fil-kategorija ta' neoplażmi malinni (minbarra tumuri tas-sistema nervuża ċentrali, neoplażmi tat-tessuti ematopoetiċi u limfojdi) u fit-trattament ta' majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Introduzzjoni ġenerali

Inkisbet dejta farmakokinetika u dwar il-bijodistribuzzjoni u d-dożimetrija minn 3 studji ta' fażi I. Dejta farmakokinetika nkisbet minn 25 pazjent f'attivitajiet li varjaw minn 51 sa 276 kBq/kg. Dejta farmakokinetika u dwar il-bijodistribuzzjoni u d-dożimetrija inkisbet minn 6 pazjenti f'attività ta' 110 kBq/kg mogħtija darbtejn, b'intervall ta' 6 ġimgħat, u minn 10 pazjenti f'attività ta' 55, 110 jew 221 kBq/kg.

Assorbiment

Xofigo jingħata bħala injezzjoni fil-vini u għalhekk hu 100% bijodisponibbli.

Distribuzzjoni u assorbiment mill-organi

Wara injezzjoni fil-vini, radium-223 jitneħħa malajr mid-demm u jiġi inkorporat primarjament fl-għadam u fil-metastasi tal-għadam, jew jiġi eliminat fl-imsaren.

Ħmistax-il minuta wara l-injezzjoni, madwar 20% tal-attività injettata baqgħet fid-demm. Wara 4 sigħat, madwar 4% tal-attività injettata baqgħet fid-demm, u naqset għal inqas minn 1% 24 siegħa wara l-injezzjoni. Il-volum ta' distribuzzjoni kien oghla mill-volum tad-demm u dan jindika distribuzzjoni f'kompartimenti periferali.

10 minuti wara l-injezzjoni, ġiet osservata attività fl-għadam u fl-imsaren. 4 sigħat wara l-injezzjoni, il-persentaġġ medju tad-doża radjuattiva preżenti fl-għadam u l-intestini bejn wiehed u iehor kien 61% u 49% rispettivament.

Ma kienx osservat assorbiment sinifikanti f'organi oħrajn bħal qalb, fwied, kliwi, bużżieqa tal-awrina u l-milsa 4 sigħat wara l-injezzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Radium-223 huwa isotop li jonqos fil-potenza (*decay*) u ma jiġix immetabolizzat.

Eliminazzjoni

It-tnehhija fl-ippurġar hi r-rotta maġġuri ta' eliminazzjoni mill-ġisem. Madwar 5% jitneħħa fl-awrina u ma hemm l-ebda evidenza ta' tneħħija epatobiljari.

Il-kejl mill-ġisem kollu sebat ijiem wara l-injezzjoni (wara korrezzjoni għat-tnaqqis fil-potenza) jindika li medjan ta' 76% tal-attività mogħtija tneħħiet mill-ġisem. Ir-rata ta' eliminazzjoni ta' radium-223 dichloride mill-apparat gastrointestinali hija influwenzata mill-varjabilità għolja fir-rati ta' transitu intestinali fil-popolazzjoni kollha, b'firxa normali ta' ppurġar minn darba kuljum sa darba fil-ġimgħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika ta' radium-223 dichloride kienet lineari fil-firxa ta' attività investigata (51 sa 276 kBq/kg).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effettività ta' Xofigo ma ġewx studjati fi tfal u f' adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena.

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

Tossiċità sistemika

Fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi waħedhom u minn dozi ripetuti fil-firien, is-sejbiet ewlenin kienu tnaqqis fiż-zieda tal-piż tal-ġisem, tibdil ematoloġiku, tnaqqis fil-livell ta' alkaline phosphatase fis-serum u sejbiet mikroskopiċi fil-mudullun (tnaqqis ta' ċelluli ematopoetiċi, fibrozi), fil-milsa (ematopjesi extramedullari sekondarja) u fl-għadam (tnaqqis ta' osteoċiti, osteoblasts, osteoklasts, lezjonijiet fibro-osseużi, tfixkil/diżorganizzazzjoni tal-fisi/linja ta' tkabbir). Dawn is-sejbiet kienu relatati ma' indeboliment indott mir-radjazzjoni ta' ematopoesi u tnaqqis ta' osteoġenesi u bdew bl-inqas attività ta' 22 kBq għal kull kg ta' piż tal-ġisem (0.4 darbiet id-doża rrakkomandata klinikament).

Fil-klieb, ġie osservat tibdil ematoloġiku li beda bl-iktar attività baxxa ta' 55 kBq/kg, id-doża rrakkomandata klinikament. Giet osservata majelotossiċità li tillimita d-doża fil-klieb wara għoti ta' doża waħda ta' 497 kBq radium-223 dichloride għal kull kg ta' piż tal-ġisem (9 darbiet l-attività rrakkomandata klinikament).

Wara għoti ripetut tal-attività rrakkomandata klinikament ta' 55 kBq għal kull kg ta' piż tal-ġisem darba kull 4 ġimgħat għal 6 xhur, żewġt iklieb żviluppaw ksur mhux spostat fil-pelvi. Minhabba l-preżenza ta' osteolisi tal-għadam trabekulari f' postijiet oħra tal-għadam ta' annimali kkurati fi grad li jvarja, ksur spontanju fil-kuntest ta' osteolisi ma jstax jiġi eskluż. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa.

Ġie osservat distakk tar-retina fil-klieb wara injezzjoni waħda ta' 166 u 497 kBq għal kull kg ta' piż tal-ġisem (3 u 9 darbiet id-doża rrakkomandata klinikament), iżda mhux wara għoti ripetut tal-attività rrakkomandata klinikament ta' 55 kBq għal kull kg ta' piż tal-ġisem darba kull 4 ġimgħat għal 6 xhur. Il-mekkanizmu eżatt għall-induzzjoni ta' distakk tar-retina mhuwiex magħruf, iżda dejta mil-letteratura tissuggerixxi li radium jiġi assorbit speċifikament fit-*tapetum lucidum* tal-għajn tal-klieb. Billi l-bnedmin m'għandhomx *tapetum lucidum*, ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin hi incerta. L-ebda każ ta' distakk tar-retina ma ġie rrapportat fil-provi kliniċi.

Ma ġie osservati l-ebda tibdil istoloġiku f' organi involuti fit-tneħħija ta' radium-223 dichloride.

Osteosarkomi, effett magħruf ta' radjunuklidi li jiġu depożitati fl-għadam, ġew osservati b' dozi klinikament rilevanti fil-firien 7 – 12-xahar wara l-bidu tal-kura. Ma ġewx osservati osteosarkomi fi studji fuq il-klieb. L-

ebda każ ta' osteosarkoma ma ġie rrapportat fi studji kliniċi b'Xofigo. Ir-riskju għall-pazjenti li jiżviluppaw osteosarkomi b'esponiment għal radium-223 mhuwiex magħruf bħalissa. Il-preżenza ta' tibdil neoplastiku, minbarra osteosarkomi, ġiet irrappurtata wkoll fuq medda ta' żmien itwal (12 sa 15-il xahar) fi studji dwar l-effett tossiku fuq il-firien (ara sezzjoni 4.8).

Effett tossiku fuq l-embriju/Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ma twettqax studji dwar l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp. B'mod ġenerali, radjunukleidi jinduċu effetti fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp.

Ġie osservat numru żgħir ta' spermatoċiti mhux normali fi ftit tubi seminiferużi fit-testikoli ta' firien irġiel wara għoti ta' darba ta' ≥ 2270 kBq/kg ta' piż tal-ġisem ta' radium-223 dichloride (≥ 41 darba l-attività rrakkomandata klinikament). Mill-bqija, it-testikoli deħru li kienu qed jaħdmu b'mod normali u l-epididimidi żvela kontenut normali ta' spermatoċiti. Ġew osservati polipi fl-utru (stroma endometrijali) f'firien nisa wara għoti ta' darba jew għoti ripetut ta' ≥ 359 kBq/kg ta' piż tal-ġisem ta' radium-223 dichloride (≥ 6.5 darbiet l-attività rrakkomandata klinikament).

Peress li fil-biċċa l-kbira radium-223 jiġi distribwit fl-għadam, ir-riskju potenzjali ta' effetti avversi fil-gonadi maskili f'pazjenti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni hu baxx ħafna, iżda ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.6).

Effett tossiku fuq il-ġeni / Karċinoġeniċità

Ma sarux studji dwar il-potenzjal mutageniku u karċinoġeniku ta' Xofigo. B'mod ġenerali, radjunukleidi huma kkunsidrati bħala ġenotossiċi u karċinoġeniċi.

Sigurtà farmakoloġika

Ma ġew osservati l-ebda effetti sinifikanti fuq is-sistemi tal-organi vitali, i.e. sistema kardjovaskulari (klieb), respiratorja jew nervuża ċentrali (firien), wara l-għoti ta' doża waħda ta' attivitajiet minn 497 sa 1100 kBq għal kull kg ta' piż tal-ġisem (9 [klieb] sa 20 [firien] darba l-attività rrakkomandata klinikament).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ilma għall-injezzjonijiet
Sodium citrate
Sodium chloride
Hydrochloric acid, dilwit

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

28 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjonijiet speċjali ta' temperatura għall-ħażna. Il-ħażna ta' Xofigo għandha tkun konformi mar-regolamenti nazzjonali dwar materjali radjuattivi.

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

Kunnett tal-ħgieġ ta' Tip I, bla kulur, magħluq b'tapp griz tal-lastku bromobutyl b'kisja tal-fojl magħmula minn Ethylen-Tetra-Fluoro-Ethylen (ETFE) u sigill tal-aluminju, li fih 6 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni.

Il-kunnett hu maħzun f'kontenitur taç-çomb.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Twissijiet ġenerali

Radjufarmaceutiċi għandhom jiġu riċevuti, użati u mogħtija biss minn persuni awtorizzati f'ambjent kliniku apposta. Il-forniment, il-ħażna, l-użu, it-trasferiment u r-rimi tagħhom huma suġġetti għar-regolamenti u/jew il-liċenzji xierqa tal-organizzazzjoni ufficjali kompetenti.

Xofigo għandu jiġi mmaniġġjat b'tali mod li jissodisfa kemm is-sigurtà tar-radjazzjoni kif ukoll il-ħtiġijiet tal-kwalità farmaceutika. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet asettiċi xierqa.

Protezzjoni mir-radjazzjoni

Ir-radjazzjoni gamma assoċjata mat-tnaqqis fil-potenza (*decay*) ta' radium-223 u l-emissjonijiet tiegħu tippermetti li jsir kejl tar-radjuattività ta' Xofigo u l-iskoperta ta' kontaminazzjonijiet bi strumenti standard.

L-ġhoti ta' radjufarmaceutiċi johlq riskji għall-persuni oħrajn minn radjazzjoni esterna jew kontaminazzjoni minn tixrid ta' awrina, ippurgar u rimettar eċc. Għalhekk għandhom jittieħdu prekawzjonijiet għall-protezzjoni kontra r-radjazzjoni b'konformità mar-regolamenti nazzjonali. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu mmaniġġjati ħwejjeg, bħal friex tas-sodda, li jiġu f'kuntatt ma' fluwidi tal-ġisem bħal dawn. Għalkemm radium-223 fil-biċċa l-kbira jerhi radjazzjoni alpha, radjazzjoni gamma u beta hija assoċjata mat-tnaqqis fil-potenza ta' radium-223 u l-isotopi radjuattivi tiegħu. L-esponiment għal radjazzjoni esterna assoċjata mal-immaniġġjar ta' dozi għal pazjent hu konsiderevolment aktar baxx meta mqabbel ma' radjufarmaceutiċi oħrajn li jintużaw għal skopijiet terapewtiċi għax ir-radjuattività mogħtija normalment tkun inqas minn 8 MBq. Madankollu, b'konformità mal-prinċipju ALARA ("*As Low As Reasonably Achievable*"), għall-minimizzazzjoni ta' esponiment għar-radjazzjoni, hu rrakkomandat li jiġi minimizzat il-ħin li persuna tkun f'żoni ta' radjazzjoni, li tiġi massimizzata d-distanza bejn sorsi ta' radjazzjoni, u li tintuża protezzjoni adegwata.

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. Kull materjal użat b'konnessjoni mal-preparazzjoni jew l-ġhoti ta' Xofigo għandu jkun meqjus bħala skart radjuattiv.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

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

EU/1/13/873/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 ta' Novembru 2013

Data tal-aħhar tiġdid: 21 ta' Ġunju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

11. DOŽIMETRIJA

Il-kalkolu tad-doża ta' radjazzjoni assorbita twettaq skont id-dejta tal-bijodistribuzzjoni klinika. Kalkoli ta' doži assorbiti saru bl-użu ta' OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**Nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling), programm elettroniku ibbażat fuq l-algoritmu tad-Doża ta' Radjazzjoni Interna Medika (MIRD - *Medical Internal Radiation Dose*), li jintuza ħafna għal radjunukleidi stabbiliti li jarmu particeċelli beta u gamma. Għal radium-223, li primarjament jerhi particeċelli alpha, saru suppożizzjonijiet addizzjonali għall-imsaren, il-mudullun l-aħmar u ċ-celluli tal-ghadam/osteogeniċi, biex jipprovdu l-aħjar kalkolu possibbli ta' doża assorbita għal Xofigo, b'konsiderazzjoni tal-bijodistribuzzjoni osservata u l-karatteristiċi speċifiċi tiegħu (ara Tabella 4).

Tabella 4: Doži ta' radjazzjoni assorbita kkalkulati għall-organi

Organu fil-Mira	Emissjoni alpha ¹ (Gy/MBq)	Emissjoni beta (Gy/MBq)	Emissjoni gamma (Gy/MBq)	Doża totali (Gy/MBq)	Koeffiċjent ta' varjazzjoni (%)
Adrenali	0.00000	0.00002	0.00009	0.00012	56
Mohh	0.00000	0.00002	0.00008	0.00010	80
Sider	0.00000	0.00002	0.00003	0.00005	120
Kisja tal-bużżeġa tal-marrara	0.00000	0.00002	0.00021	0.00023	14
Kisja tal-LLI ²	0.00000	0.04561	0.00085	0.04645	83
Kisja tal-musrana ż-żgħira	0.00319	0.00360	0.00047	0.00726	45
Kisja tal-istonku	0.00000	0.00002	0.00011	0.00014	22
Kisja tal-ULI ³	0.00000	0.03149	0.00082	0.03232	50
Kisja tal-qalb	0.00161	0.00007	0.00005	0.00173	42
Kliewi	0.00299	0.00011	0.00011	0.00321	36
Fwied	0.00279	0.00010	0.00008	0.00298	36
Pulmun	0.00109	0.00007	0.00005	0.00121	-- ⁴
Muskoli	0.00000	0.00002	0.00010	0.00012	41
Ovarji	0.00000	0.00002	0.00046	0.00049	40
Frixa	0.00000	0.00002	0.00009	0.00011	43
Mudullun aħmar	0.13217	0.00642	0.00020	0.13879	41
Ċelluli osteoġeniċi	1.13689	0.01487	0.00030	1.15206	41
Ġilda	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	79
Milsa	0.00000	0.00002	0.00007	0.00009	54
Testikoli	0.00000	0.00002	0.00006	0.00008	59
Timu	0.00000	0.00002	0.00003	0.00006	109
Tirojde	0.00000	0.00002	0.00005	0.00007	96
Kisja tal-bużżeġa tal-awrina	0.00371	0.00016	0.00016	0.00403	63
Utru	0.00000	0.00002	0.00023	0.00026	28
Il-ġisem kollu	0.02220	0.00081	0.00012	0.02312	16

¹Billi ma kien osservat l-ebda assorbiment ta' radium-223 fil-biċċa l-kbira tat-tessuti rotob, il-kontribuzzjoni alpha għad-doża totali tal-organu giet issettjata għal zero għal dawn l-organi.

²LLI: parti t'isfel tal-musrana l-kbira

³ULI: parti ta' fuq tal-musrana l-kbira

⁴Id-data tad-doża assorbita fil-pulmun hija bbażata fuq kalkolu derivat mill-mudell bl-użu ta' data miġbura f'daqqa tal-attività fid-demem mal-hin mill-individwi kollha

Ir-reazzjonijiet avversi ematoloġiċi osservati fl-istudji kliniċi b'Xofigo huma hafna aktar baxxi fil-frekwenza u s-severità minn dawk li jistgħu jiġu mistennija mid-doži assorbiti kkalkulati għall-mudullun l-aħmar. Dan jista' jkun relatat mad-distribuzzjoni spazjali ta' radjazzjoni ta' particelli alpha li twassal għal doża mhux uniformi ta' radjazzjoni lill-mudullun l-aħmar.

12. ISTRUZZJONIJIET GĦALL-PREPARAZZJONI TA' PRODOTTI RADJUFARMAĊEWTIĊI

Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi eżaminat viżwalment qabel l-użu. Xofigo hu soluzzjoni ċara, bla kulur u m'għandux jintuża jekk ikun hemm bidla fil-kulur, jekk jiġi osservat xi frak jew f'każ ta' kontenitur difettuż.

Xofigo hu soluzzjoni lesta għall-użu u m'għandux jiġi dilwit jew imħallat ma' kwalunkwe soluzzjonijiet oħrajn.

Kull kunjett hu għall-użu ta' darba biss.

Il-volum li għandu jingħata lil pazjent partikulari għandu jiġi kkalkulat bl-użu tal-:

- Piż tal-ġisem tal-pazjent (kg)
- Livell ta' dożaġġ (55 kBq/kg ta' piż tal-ġisem)
- Konċentrazzjoni ta' radjuattività tal-prodott (1100 kBq/mL) fid-data ta' referenza. Id-data ta' referenza tidher fuq il-kunjett u fuq it-tikketta tal-kontenitur taċ-ċomb.
- Fattur ta' korrezzjoni għat-tnaqqis fil-potenza (DK - *decay correction*) li jikkoreġi t-tnaqqis fil-potenza fizika ta' radium-223. Tabella ta' fatturi DK hija pprovduta ma' kull kunjett bhala parti mill-ktejjeb (li hemm qabel il-fuljett ta' tagħrif).

L-ammont ta' radjuattività fil-volum mogħti għandu jiġi kkonfermat permezz ta' kejl f' miter tal-attività li jkun ikkalibrat kif suppost.

Il-volum totali li għandu jingħata lil pazjent hu kkalkulat kif ġej:

$$\text{Volum li għandu jingħata (mL)} = \frac{\text{Piż tal-ġisem (kg)} \times \text{attività (55 kBq/kg ta' piż tal-ġisem)}}{\text{Fattur DK} \times 1100 \text{ kBq/mL}}$$

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.

Informazzjoni ddettaljata 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
In-Norveġja

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' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>L-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju ta' fażi IV <i>randomised</i>, double-blind, u b'aktar minn centru wiehed, skont protokoll miftiehem sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà, b'mod partikolari r-riskju ta' ksur, ir-riskju ta' formazzjoni ta' metastasi fil-vixxi u nodali ta' radium-223 fl-indikazzjoni awtorizzata.</p> <p>Il-protokoll għandu jipprevedi randomisation stratifikata ta' pazjenti skont il-livelli ta' ALP fl-għadam.</p>	Q2 2024
<p>L-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS - <i>non-interventional post-authorisation safety study</i>) ibbażat fuq <i>data</i> minn <i>Prostate Cancer Data Base Sweden (PCBaSe)</i> u registri tal-kancer Skandinavi rilevanti oħra jew sorsi oħra adattati ta' <i>data</i> xierqa, sabiex tiġi kkaratterizzata aktar is-sigurtà ta' radium-223 fl-indikazzjoni awtorizzata.</p>	Q1 2020
<p>L-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju ta' bijodistribuzzjoni ta' fażi IV skont protokoll miftiehem sabiex jikkarakterizza aktar il-korrelazzjoni bejn il-firxa tal-marda, id-doża u d-distribuzzjoni ta' radium-223 f' metastasi fl-għadam kontra siti ta' saħħa indebolita fl-għadam (eż. osteoporozzi) kontra struttura normali tal-għadam.</p>	Q3 2020

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KONTENITUR TAČ-ĊOMB

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xofigo 1100 kBq/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
radium Ra 223 dichloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull mL ta' soluzzjoni fih 1100 kBq ta' radium Ra 223 dichloride (radium-223 dichloride), li jikkorrispondu għal 0.58 ng radium-223 fid-data ta' referenza.
Kull kunjett fih 6 mL ta' soluzzjoni (6.6 MBq radium-223 dichloride fid-data ta' referenza).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ilma għall-injezzjonijiet, sodium citrate, sodium chloride, hydrochloric acid. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
6 mL
1100 kBq/mL wara 12-il siegħa (CET) data ta' ref: [JJ/XX/SSSS]
6.6 MBq/kunjett wara 12-il siegħa (CET) data ta' ref: [JJ/XX/SSSS]

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA



8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAZEN

Il-ħażna għandha tkun b'konformità mar-regolamenti nazzjonali dwar materjali radjuattivi.

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

[logo ta' Bayer]

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

EU/1/13/873/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Xofigo 1100 kBq/mL soluzzjoni għall-injezzjoni
radium Ra 223 dichloride
Użu għal ġol-vina.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6 mL
6.6 MBq/kunjett wara 12 h (CET) data ta' ref [JJ/XX/SSSS]

6. OHRAJN



[Bayer logo]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Xofigo 1100 kBq/mL soluzzjoni għall-injezzjoni radium Ra 223 dichloride

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek li se jissorvelja l-proċedura.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Xofigo u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuza Xofigo
3. Kif jintuza Xofigo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif jinħażen Xofigo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Xofigo u għalxiex jintuza

Din il-mediċina fiha s-sustanza attiva radium Ra 223 dichloride (radium-223 dichloride).

Xofigo jintuza biex jikkura adulti b'kanċer avanzat tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni fi progressjoni wara mill-inqas żewġ trattamenti oħra għall-kanċer minbarra trattamenti biex iżommu livelli mnaqqsa tal-ormon maskili (terapija ta' ormoni), jew li ma jistgħux jieħdu trattament ieħor għall-kanċer. Kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni huwa kanċer tal-prostata (glandola tas-sistema riproduttiva maskili) li ma jirrispondix għall-kura li tnaqqas l-ormoni maskili. Xofigo jintuza biss meta l-marda tkun infirxet għall-għadam iżda ma jkunx magħruf li tkun infirxet f'organi interni oħra, u tkun qed tikkawża sintomi (eż. ugiġh).

Xofigo fih is-sustanza radjuattiva radium-223 li jimita l-calcium li jinstab fl-għadam. Meta jiġi njetat fil-pazjent radium-223 jilhaq l-għadam fejn il-kanċer ikun infirxet u jarmi radjazzjoni b'firxa żgħira (particelli alpha) li joqtlu ċ-ċelluli tat-tumur fil-madwar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma jintuza Xofigo

Xofigo m'għandux jinghata

- flimkien ma' abiraterone u prednisone/prednisolone (li huma wżati flimkien biex jittrattaw kanċer tal-prostata).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tinghata Xofigo

- Xofigo m'ghandux jinghata flimkien ma' abiraterone u prednisone/prednisolone minhabba zieda possibbli fir-riskju ta' ksur fl-ghadam jew mewt. Barra dan, hemm incertezzi dwar l-effetti ta' Xofigo flimkien ma' medicini ohra uzati biex jitrattaw kanċer metastatiku tal-prostata. Jekk digà qed tiehu wahda minn daww il-medicini, jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek.
- Jekk qed tippjana li tiehu Xofigo wara trattament b'abiraterone u prednisone/prednisolone, għandek tistenna 5 ijiem qabel tibda t-trattament b'Xofigo.
- Jekk qed tippjana li tiehu terapija ohra għall-kanċer wara trattament b'Xofigo, trid tistenna mill-inqas 30 jum qabel tibda t-trattament.
- Xofigo mhux rakkomandat jekk il-kanċer fl-ghadam tieghek mhux qed jikkawza sintomi, bħal uġiġh.
- Xofigo jista' jwassal għal tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demem u ta' plejtlits fid-demem tieghek. **Qabel tibda l-kura u qabel kull doża sussegwenti, it-tabib tieghek se jagħmel testijiet tad-demem.** Skont ir-riżultati ta' dawn it-testijiet, it-tabib tieghek se jiddeċiedi jekk il-kura tistax tinbeda, tistax titkompli, jew jekk hemmx bżonn li din tiġi posposta jew titwaqqaf. Jekk inti tbatu minn **tnaqqis fil-produzzjoni ta' ċelluli tad-demem fil-mudullun**, eż. jekk tkun irċivejt kimoterapija fil-passat (medicini oħrajn uzati biex joqtlu ċelluli tal-kanċer) u/jew terapija ta' radjazzjoni, jista' jkollok riskju oġhla u t-tabib tieghek se jagħtik Xofigo b'kawtela. Jekk it-tumur tieghek infirex b'mod estensiv fl-ghadam, wkoll tista' tkun aktar probabbli li jkollok tnaqqis fi-ċelluli tad-demem u fil-plejtlits tieghek, għalhekk it-tabib tieghek se jagħtik Xofigo b'kawtela.
- Id-dejta limitata disponibbli ma tissuġġerixxi l-ebda differenzi kbar fil-produzzjoni ta' ċelluli tad-demem ta' pazjenti li jirċievu kimoterapija wara kura b'Xofigo meta mqabbel ma' daww li ma rċievwx Xofigo.
- M'hemmx *data* dwar l-użu ta' Xofigo f'pazjenti bil-**marda ta' Crohn** (marda kronika infjammatorja tal-imsaren) u b'**kolite ulċerattiva** (infjammazzjoni kronika tal-kolon). Peress li Xofigo jitnehħa fl-ippurgar, jista' jaggrava infjammazzjoni akuta tal-imsaren tieghek. Għalhekk, jekk tbatu minn dawn il-kondizzjonijiet it-tabib tieghek se jikkunsidra b'attenzjoni jekk tistax tiġi ttrattat b'Xofigo.
- Jekk tbatu minn **kompressjoni tas-sinla** mhux ikkurata jew jekk hu maħsub li x'aktarx qed tiżviluppa kompressjoni tas-sinla (pressjoni fuq in-nervaturi tas-sinla li tista' tiġi kkawzata minn tumor jew leżjoni ohra), it-tabib tieghek l-ewwel se jikkura din il-marda b'kura standard qabel ma jibda jew ikompli l-kura b'Xofigo.
- Jekk għandek **osteoporozzi** jew riskju akbar magħruf ta' ksur (eż. **ksur reċenti, fragilità tal-ghadam**), jew tiehu jew kont qed tiehu **steroidi** (eż. prednisone/prednisolone), jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek. Inti jista' jkollok riskju oġhla ta' ksur fl-ghadam. It-tabib tieghek jista' jippreskrivilek medicina biex tipprevjeni ksur fl-ghadam qabel ma tibda jew tkompli t-trattament b'Xofigo.
- Jekk ikollok xi **uġiġh għdid jew mhux tas-soltu** jew **nefha fir-regjun tal-ghadam** qabel, waqt jew wara t-trattament tieghek b'Xofigo, għandek tikkonsulta lit-tabib tieghek.
- Jekk ikollok **ksur fl-ghadam**, it-tabib tieghek l-ewwel se jistabbilizza l-ksur fl-ghadam qabel ma jibda jew ikompli l-kura b'Xofigo.
- Jekk jogħġbok għid lit-tabib tieghek jekk tiehu jew hadt bisphosphonates jew jekk irċivejt kimoterapija qabel il-kura b'Xofigo. Riskju ta' *osteonekrosi tax-xedaq* (tessut mejjet fl-ghadam tax-xedaq li fil-biċċa l-kbira jidher f'pazjenti li jkunu ġew ikkurati b'bisphosphonates) ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4).
- Xofigo jikkontribwixxi għall-esponiment globali kumulattiv fit-tul għar-radjazzjoni tieghek. Esponiment kumulattiv fit-tul għar-radjazzjoni jista' jżid ir-riskju tieghek li tiżviluppa kanċer (b'mod partikolari riskju ta' kanċer fl-ghadam u lewkimja) u anormalitajiet ereditarji. Fi provi kliniċi b'segwitu sa tliet snin ma ġie rrapportat l-ebda każ ta' kanċer ikkawżat minn Xofigo.

It-tabib tieghek se jittestja s-saħħa tal-ghadam tieghek qabel ma jiddeċiedi jekk tistax tinghata Xofigo. Waqt it-trattament u għal sentejn wara l-bidu ta' trattament b'Xofigo, it-tabib tieghek se jimmonitorja kontinwament is-saħħa tal-ghadam tieghek.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex għall-użu fit-tfal u fl-adolexxenti.

Medicini ohra u Xofigo

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ma' medicini oħrajn.

Xofigo m'għandux jinghata flimkien ma' abiraterone u prednisone/prednisolone minhabba żieda possibbli fir-riskju ta' ksur fl-għadam jew mewt. Barra dan, hemm incertezzi dwar l-effetti ta' Xofigo flimkien ma' mediċini sistemici oħra użati biex jitrattaw il-kanċer metastatiku tal-prostata. Jekk diġà qed tiehu waħda minn dawk il-mediċini, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Jekk qed tiehu jew hadt bisphosphonates jew mediċini oħra biex tippoteġi s-saħħa tal-għadam tiegħek jew sterojdi (eż. prednisone/prednisolone) qabel it-trattament b'Xofigo, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek. Inti jista' jkollok riskju oġġla ta' ksur fl-għadam.

Jekk qed tiehu calcium, phosphate u/jew Vitamina D, it-tabib tiegħek se jikkunsidra b'attenzjoni jekk għandekx bżonn tiegħaf tiehu dawn is-sustanzi temporanjament qabel ma tibda kura b'Xofigo.

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' **Xofigo fl-istess hin ma' kimoterapija** (mediċini oħrajn użati biex joqtlu ċelluli tal-kanċer). Xofigo u kimoterapija użati flimkien jistgħu jkomplu jnaqqsu n-numru ta' ċelluli tad-demem u ta' plejtlits tad-demem.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra, inklużi mediċini miksuba mingħajr riċetta.

Tqala u treddiġ

Xofigo mhuwiex għall-użu fin-nisa u m'għandux jinghata lil nisa li huma, jew li jistgħu jkunu tqal jew li qed ireddeġu.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Jekk qed ikollok x'taqşam sesswalment ma' mara li tista' tohroġ tqila, inti avżat biex tuża metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul u sa 6 xhur wara l-kura b'Xofigo.

Fertilità

Hemm riskju potenzjali li radjazzjoni minn Xofigo jista' jkollha effett fuq il-fertilità tiegħek. Jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek dwar kif dan jista' jaffettwak, speċjalment jekk qed tippjana li jkollok it-tfal fil-futur. Għandek mnejn tkun tixtieq li tiehu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel tibda l-kura.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux mistenni li Xofigo jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

Xofigo fih sodium

Skont il-volum mogħti, din il-mediċina jista' jkun fiha sa 54 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 2.7% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif jintuża Xofigo

Hemm liġijiet stretti dwar l-użu, l-immaniġġjar u r-rimi ta' mediċini bħal Xofigo. Se jintuża biss f'zoni speċjali kkontrollati. Dan il-prodott se jiġi mmaniġġjat u jinghatalek biss minn persuni li huma mħarrġa u kkwalfikati biex jużawh b'mod sigur. Dawn il-persuni se joqgħodu attenti b'mod speċjali għall-użu sigur ta' dan il-prodott u se jzommuk infurmat dwar l-azzjonijiet tagħhom.

Id-doża li tirċievi tiddependi fuq kemm tiżgħen. It-tabib li jissorvelja l-proċedura se jikkalkula l-kwantità ta' Xofigo li għandha tintuża fil-każ tiegħek.

Id-doża rakkomandata ta' Xofigo hi ta' 55 kBq (Becquerel, l-unità li tintuża biex tesprimi r-radjuattività) għal kull kilogramma ta' piż tal-ġisem.

Mhemmx bżonn aġġustament fid-doża jekk għandek 65 sena jew aktar jew jekk għandek funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi mnaqqsa.

Ghoti ta' Xofigo u kif se titmexxa l-proċedura

Xofigo se jiġi injettat bil-mod permezz ta' labra f' waħda mill-vini tiegħek. Il-professionist fil-qasam mediku se jlahlah il-linja ta' aċċess ġol-vini jew kannula qabel u wara l-injezzjoni b' soluzzjoni ta' ilma bil-melh.

Tul tal-proċedura

- Xofigo jingħata darba kull 4 ġimgħat għal total ta' 6 injezzjonijiet.
- M'hemmx dejta disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' kura b' aktar minn 6 injezzjonijiet ta' Xofigo.

Wara l-ghoti ta' Xofigo

- Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu mmaniġġjati hwejjeġ, bħal friex tas-sodda, li jiġu f' kuntatt ma' fluwidi tal-ġisem (bħal tixrid ta' awrina, ippurgar, rimettar eċċ.). Xofigo jitneħħa primarjament permezz tal-ippurgar. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk hux se jkollok bżonn tieħu xi prekawzjonijiet speċjali wara li tirċievi din il-medicina. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi mistoqsijiet.

Jekk tingħata Xofigo aktar milli suppost

Doża eċċessiva hija improbabbli. Madankollu, f'każ ta' doża eċċessiva aċċidentali, it-tabib tiegħek se jibda kura adattata ta' appoġġ u se jiċċekkjak għal tibdil fin-numru ta' ċelluli tad-demem, u għal sintomi gastrointestinali (eż. dijarea, dardir [thossok qisek se tirremetti], rimettar).

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' Xofigo, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib li jissorvelja l-proċedura.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

L-aktar effetti sekondarji serji f' pazjenti li jkunu qed jingħataw Xofigo huma

- **tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demem** (tromboċitopenija),
- **tnaqqis fin-numru ta' newtrofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demem** (newtropenija, li tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' infezzjoni).

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnota s-sintomi li ġejjin, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tromboċitopenija jew newtropenija (ara hawn fuq):

- kwalunkwe **tbengil mhux tas-soltu**,
- iktar **hrug ta' demm** mis-soltu wara xi korriment,
- **deni**,
- jew jekk jidher li qed ikollok ħafna **infezzjonijiet**.

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demem qabel ma tibda l-kura u qabel kull injezzjoni biex jiċċekkja n-numru ta' ċelluli tad-demem u ta' plejtlits tiegħek (ara wkoll is-sezzjoni 2).

L-aktar effetti sekondarji li jiġu osservati b'mod frekwenti f' pazjenti li jkunu qed jirċievu Xofigo (komuni ħafna [jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni]) huma:

- **dijarea, dardir (thossok qisek se tirremetti), rimettar, tromboċitopenija (tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demem) u ksur fl-ghadam.**

Riskju ta' deidratazzjoni: għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wiehed mis-sintomi li ġejjin: sturdament, żieda fl-ghatx, tnaqqis fl-ammont ta' awrina jew ġilda xotta għax dawn kollha jistgħu jkunu sintomi ta' deidratazzjoni. Huwa importanti li tiġi evitata d-deidratazzjoni billi tixrob ħafna fluwidi.

Effetti sekundarji possibbli oħra huma elenkati hawn taħt skont kemm huma probabbli li jseħhu:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem (lewkopenija)
- tnaqqis fin-numru ta' newtrofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demem (newtropenija, li tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' infezzjoni)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod u ħomor tad-demem u ta' plejtlits fid-demem (pancitolopenija)
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (eż. ħmura tal-gilda [eritema], uġiġħ u nefħa)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100 persuna)

- tnaqqis fin-numru ta' limfoċiti, tip ta' ċelluli bojod tad-demem (limfopenija)
- għadam imdgħajjef (osteoporozzi).

Xofigo jikkontribwixxi għall-esponiment għal radjazzjoni kumulattiva globali fit-tul tiegħek. Esponiment għal radjazzjoni kumulattiva fit-tul jista' jżid ir-riskju tiegħek li tiżviluppa kanċer (b' mod partikolari kanċer tal-għadam u lewkimja) u anormalitajiet ereditarji. Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' kanċer ikkawżat minn Xofigo fil-provi kliniċi b' segwitu li dam sa tliet snin.

Jekk għandek sintomi ta' uġiġħ, nefħa jew tnefnim tax-xedaq, "sensazzjoni li thoss ix-xedaq tqil" jew illaxkar ta' sinna, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Każijiet ta' *osteonekrosi tax-xedaq* (tessut mejjet fl-għadma tax-xedaq li fil-biċċa l-kbira hija osservata f' pazjenti li jkunu ġew ikkurati b' bisphosphonates) seħħew f' pazjenti kkurati b' Xofigo. Dawn il-każijiet kollha deheru biss f' pazjenti li rċewew bisphosphonates qabel jew flimkien ma' kura b' Xofigo u kimoterapija qabel il-kura b' Xofigo.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

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

5. Kif jinħażen Xofigo

Inti mhux se jkollok taħzen din il-medicina. Din il-medicina tinħażen taħt ir-responsabbiltà tal-ispeċjalista f' bini adattat. Il-ħażna ta' radjufarmaċewtiċi se tkun f' konformità mar-regolamenti nazzjonali dwar materjali radjuattivi.

It-tagħrif li jmiss hu intenzjonat biss għall-ispeċjalista:

Xofigo m'għandux jintuza wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kunjett u l-kontenitur taċ-ċomb. Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Xofigo m'għandux jintuza jekk jiġu nnotati tibdil fil-kulur, il-preżenza ta' frak jew jekk ikun hemm kontenitur difettuż.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xofigo

- **Is-sustanza attiva** hi: radium Ra 223 dichloride (radium-223 dichloride).

Kull mL ta' soluzzjoni fih 1100 kBq ta' radium-223 dichloride, li jikkorrispondu għal 0.58 ng ta' radium-223 fid-data ta' referenza.

Kull kunjett fih 6 mL ta' soluzzjoni (6600 kBq ta' radium-223 dichloride fid-data ta' referenza).

- **Is-sustanzi l-ohra** huma: ilma għall-injezzjonijiet, sodium citrate, sodium chloride u hydrochloric acid (ara t-tmiem ta' Sezzjoni 2 għal informazzjoni addizzjonali dwar sodium).

Kif jidher Xofigo u l-kontenut tal-pakkett

Xofigo hu soluzzjoni ċara u bla kulur għall-injezzjoni. Hu fornut f'kunjett tal-ħġieġ bla kulur magħluq b'tapp griż tal-lastku u sigill tal-aluminju. Il-kunjett fih 6 mL ta' soluzzjoni. Huwa maħzun f'kontenitur taċ-ċomb.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
In-Norveġja

Ghal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghgbok 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 (0)2-424 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 ABEE
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 -23 13 05 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-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

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

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss

L-SmPC komplut ta' Xofigo hu pprovdut bhala sezzjoni li tista' tinqata' fl-aħħar tal-fuljett ipprintjat fil-pakkett tal-prodott, bil-għan li jipprovdi lill-professjonisti fil-qasam mediku b'informazzjoni xjentifika u prattika addizzjonali oħra dwar l-għoti u l-użu ta' dan il-prodott radjufarmaċewtiku.