

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sorafenib Accord 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Għal-lista shiħa 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, bix-xfar imżerżqin, b' dijametru ta' 12.0 mm imnaqqxa b'"H1" fuq naħa u b'xejn fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Karċinoma epatoċellulari

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

Karċinoma taċ-ċellula renali

Sorafenib Accord 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.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Sorafenib Accord 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' jinħtieġ 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 avvanzata taċ-ċellula tal-kliewi (RCC - *renal cell carcinoma*), id-doża ta' Sorafenib Accord għandha titnaqqas għal żewġ pilloli ta' 200 mg sorafenib kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Wara titjib ta' reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi, il-doża ta' Sorafenib Accord tista' tizzied.

Popolazzjoni pedjatrika

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

M'hemm l-ebda *data* 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 ħafif, moderat jew sever. L-ebda tagħrif ma huwa disponibbli f'pazjenti li jinħtieġu d-dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

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

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ma hija neċessarja f'pazjenti b'indeboliment epatiku Child Pugh A jew B (ħafif 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

Sorafenib Accord huwa 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 sustanza mhux attiva elenkata 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 jirrapprezentaw 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-immaniġġjar 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 ħafifa għal moderata, sehhet fil-bidu tal-kors ta' kura, u kienet tirrispondi għall-immaniġġjar b'terapija anti-ipertensiva stàndard. Il-persjoni tad-demmi 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).

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors tal-fattur tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGF) f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' aneurizmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata Sorafenib Accord, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' aneurizmu.

Ipglicemija

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 dijabetiċi għandhom jiġu ċċekkjati b'mod regolari sabiex jiġi evalwat jekk id-dożagġ tal-prodott mediċinali anti-dijabetiku jeħtieġx li jiġi aġġustat.

Emorraġija

Żjieda fir-riskju ta' fsada tista' sseħħ wara amministrazzjoni ta' sorafenib. Jekk xi episodju ta' fsada jinħtieġ 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-placebo 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' placebo (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-placebo. Pazjenti b'mard instabli 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 jiżviluppaw 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 mediċini kontra l-aritmija jew prodotti mediċinali oħra li jwasslu għal titwil f'QT, u dawk b'disturbi fl-elettroliti bħal ipokalimja, 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, kalċju).

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).

Sindrome tal-liżi tat-tumur (TLS, *Tumour lysis syndrome*)

Każijiet ta' TLS, xi whud fatali, ġew irrappurtati waqt is-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'sorafenib. Fatturi ta' riskju għal TLS jinkludu piż għoli tat-tumuri, insuffiċjenza kronika tal-kliwi eżistenti minn qabel, oligurija, deidratazzjoni, pressjoni baxxa, u awrina aċiduża. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u ttrattati fil-pront kif indikat klinikament, u għandha tiġi kkunsidrata idratazzjoni profilattika.

Indeboliment epatiku

M'hemmx taghrif disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment epatiku Child Pugh C (sever). Minhabba li sorafenib jiġi eliminat prinċipalment mir-rota epatika, l-espożizzjoni tista' tiżdied 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 regolament għal tibdil fil-ħin prothrombin, INR jew episodji ta' fsada kliniċi (ara sezzjoni 4.5 u 4.8).

Kumplikazzjonijiet tal-fejqan tal-feriti

Ma sarux studji formali dwar l-effett ta' sorafenib fuq il-fejqan tal-feriti. Waqfien temporanju ta' terapija b'sorafenib huwa rakkomandat għal raġunijiet ta' prekawzjoni f'pazjenti li se jkollhom proceduri 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' fejqan adegwat tal-ferita.

Popolazzjoni anzjana

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

Interazzjonijiet ma' mediċina 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 jikkawżaw disturbi maġġuri ekoloġiċi tal-mikroflora gastro-intestinali jista' jwassal għal tnaqqis fil-bijodisponibilità ta' sorafenib (ara sezzjoni 4.5). Ir-riskju ta' tnaqqis fil-koncentrazzjoni 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 żgħar tal-pulmun fis-sottogrupp ta' pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli skwamużi kkurati b'sorafenib bħala kura addizzjonali ma' paclitaxel/carboplatin, l-HR għal sopravivenza globali instab li kien 1.81 (95% CI 1.19; 2.74) u bħala kura addizzjonali ma' gemcitabine/cisplatin kien ta' 1.22 (95% CI 0.82; 1.80). Ma ddominat l-ebda kawża waħdanija ta' mewt, iżda inċidenza oġhla ta' insuffiċjenza respiratorja, emorragiji u reazzjonijiet avversi infettivi kienu osservati f'pazjenti kkurati b'sorafenib bħala kura addizzjonali ma' kimoterapiji bbażata fuq platinum.

Twissijiet speċifiċi għall-marda

Karċinoma taċ-ċelluli tal-kliwi

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

Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 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 waħda 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, mogħti 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 farmakokinetici klinici 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 farmakokinetici klinici, l-għoti 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-*data* 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-placebo. 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-għoti 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 farmakokinetici klinici 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-koncentrazzjonijiet 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-għoti ta' paclitaxel (225 mg/m²) u carboplatin (AUC=6) ma' sorafenib (≤400 mg darbtejn kuljum), mogħti b'waqfien ta' 3 ijiem fid-dożaġġ ta' sorafenib (jumejn qabel u fil-ġurnata tal-għoti ta' paclitaxel/carboplatin), ma wassal għall-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' paclitaxel. L-għoti 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-*data* 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-għoti ta' paclitaxel/carboplatin). Is-sinifikanza klinika ta' żjiediet fl-esponiment għal sorafenib u paclitaxel, mal-għoti flimkien ta' sorafenib mingħajr waqfien fid-dożaġġ mhux magħrufa.

Capecitabine

L-għoti 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 mogħtijha 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 mogħtijha fi ġranet 2 sa 19 minn ciklu ta' 21-ġurnata b'pawża ta' 3-jiem fid-dożaġġ waqt l-għoti 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-riċiklagġ entero-epatiku ta' sorafenib (ara sezzjoni 5.2, Metabolizmu u Eliminazzjoni), u jwassal għal tnaqqis fl-espożizzjoni 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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura.

Tqala

M'hemmx *data* 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.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sorafenib jiġix eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Fl-animali, sorafenib u/jew il-metaboliti tiegħu ġew eliminati fil-ħalib tas-sider. Minħabba li sorafenib jista' jagħmel ħsara 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

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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-*data* 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 hafna	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' ipersensittività (inkluż reazzjonijiet tal-ġilda u urtikarja) reazzjoni anafilattika	angjoedima	
Disturbi fis-sistema endokrinarja		ipotirojdiżmu	ipertirojdiżmu		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	anoressija ipofosfatimja	ipokalcimija ipokalimja iponatrijja ipoglicemija	diżidratazzjoni		sindrom e tal-lizi tat-tumur
Disturbi psikjatriċi		depressjoni			
Disturbi fis-sistema nervuża		newropatija sensitività periferali indeboliment fis-sens tat-togħma	lewkoenċelopatija posterjuri reversibbli*		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	

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari	emorraġġija (ink. emorraġġija gastro-intestinali*, fil-passaġġ respiratorju* u ċerebrali*) ipertensjoni	fwawar	Kriżi ipertensiva*		anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		rinoreja disfonija	avvenimenti bhall-marda ta' l-interstizju tal-pulmun* (pulmonite, pulmonite kkawżata minn radjazzjoni, tbatija respiratorja akuta eċċ)		
Disturbi gastro-intestinali	dijarrea tqalligh rimettar stitikezza	stomatite (inkluż ħalq xott u glossodinja) dispepsja disfagġija marda ta' rifluss gastroesofagali	pankreatite gastrite perforazzjoni gastro-intestinali*		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			żjieda fil-bilirubin u suffejra, koleċistite, kolaŋġite	epatite kkawżata mill-medicina*	
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taħt il-gilda	gilda xotta raxx alopeċja reazzjoni tal-gilda tal-id u s-sieq** eritema ħakk	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	

Sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		insuffiċjenza renali proteina fl-awrina		sindrome nefrotiku	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider		disfunzjoni erettili	ginekomastja		
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	għeja uġiġħ (inkluz uġiġħ fil-ħalq, fl-addome, fl-għadam, uġiġħ tat-tumur u uġiġħ ta' ras) deni	Astenja marda bħall-influwenza infjammazzjoni tal-mukuża			
Investigazzjoni	tnaqqs fil-piż żjieda fl-amylase żjieda fil-lipase	żjieda temporanja fit-transaminases	żjieda temporanja fl-alkaline phosphatase fid-demm INR anormali, livell anormali ta' prothrombin		

* Reazzjonijiet avversi li jista' jkollhom riżultat li jista' jipperikola l-ħajja jew jikkawża l-mewt. Avvenimenti bħal dawn jseħħu 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 Każijiet kienu irrapportati fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Insuffiċjenza tal-qalb kongestiva

Fi provi kliniċi sponsorjati mill-kumpanija, insuffiċjenza tal-qalb kongestiva kienet irrapportata bħala 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 irrapportati 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 bħal reazzjoni tal-ġilda tal-id u s-sieq, dijarea, alopeċja, tnaqqis fil-piż, pressjoni għolja, ipokalċemija, u keratoakantoma/karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda seħħew bi frekwenza li kienet ogħla b'mod sostanzjali f' pazjenti b'karċinoma differenzjata tat-tirojde meta mqabbla ma' pazjenti fl-istudji dwar karċinoma taċ-ċelluli tal-kliwi jew tal-fwied.

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

Żjieda fil-lipase u amylase kienu rrapportati b'mod komuni ħafna. L-elevazzjonijiet tal-lipase CTCAE ta' Grad 3 jew 4 seħħew 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-plaċebo.

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 plaċebo. 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-plaċebo ta' studju 1.

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

Ipfosfatemija CTCAE ta' Grad 3 (1–2 mg/dl) f'studju 1 seħħet 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 wieħed 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 seħħew f' $\geq 5\%$ tal-pazjenti kkurati b'sorafenib inkluż limfopenja u newtropsenja.

Ipokalċimija 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' ipokalċimija kienu ta' grad baxx (CTCAE ta' Grad 1 u 2). Ipokalċimija ta' CTCAE ta' grad 3 (6.0–7.0 mg /dL) seħħet 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 ipokalċimija ta' CTCAE ta' grad 4 (<6.0 mg/dL) seħħet 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' ipokalċimija assoċjata ma' sorafenib mhux magħrufa.

Fi studji 1 u 3 ġie 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' ipokalimja kienu ta' grad baxx (CTCAE Grad 1). F'dawn l-istudji, ipokalimja ta' CTCAE Grad 3 seħħet 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' ipokalimja ta' CTCAE grad 4.

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

Ipokalċemija ġiet 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' ipokalċemija kienu ta' grad baxx. Ipokalċemija ta' CTCAE grad 3 seħħet f'6.8% tal-pazjenti kkurati b'sorafenib u f'1.9% tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo, u ipokalċemija ta' CTCAE grad 4 seħħet 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 ġew 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-demem 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-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Ipokalemija	17.9	1.9	0	2.4	0	0
Ipfosfatemija**	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 magħrufa.

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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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. Ir-reazzjonijiet 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: L01EX02

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Sorafenib huwa inibitur ta' multikinase li *in vitro* jnaqqas il-proliferazzjoni ta' ċelloli tat-tumur. Flikmien ma' tnaqqas 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 ta' ċellula renali (RCC).

Karċinoma epatoċellulari

Studju 3 (studju 100554) kien studju ta' Fazi III, internazzjonali, b'ħafna 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 analiżi interim ippjanata ta' OS kienet qabżet il-livell ta' effikaċja speċifikat minn qabel. Din l-analiżi ta' OS wriet vantaġġ statistikament sinifikanti għal sorafenib fuq plaċebo għal OS (HR: 0.69, p=0.00058, ara tabella 3).

Hemm taġħrif 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: Riżultati 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 minħabba li l-valur p kien inqas mil-livell ta' waqfien O'Brien Fleming speċifikat minn qabel ta' 0.0077

** analiżi radjoloġika indipendenti

It-tieni studju internazzjonali, b'ħafna 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' invażjoni 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-sottogruppi 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 avvanzata taċ-ċelloli renali (RCC) kienu nvestigati f'żewġ studji kliniċi:

Studju 1 (studju 11213) kien studju ta' Fazi III, f'iktar minn sit wiehed, randomised, double blind u kkontrollat bil-plaċebo f'903 pazjent. Kienu nklużi 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-analiżi 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.

Analiżi fl-intervall (it-tieni analiżi fl-intervall) għas-sopravivenza totali kien kondott fuq 367 mewt f'903 pazjent. Il-valur nominali alfa għal dan l-analiżi 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-analiżi, 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).

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-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza jkun fih sorafenib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika, f'karċinoma tal-kliwi u tal-pelvi tal-kliwi (minbarra nefroblastoma, nefroblastomatozi, sarkoma taċ-ċellula ċara, nefroma meżoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliwi u tumor rabdojd tal-kliwi) u karċinoma tal-fwied u tal-kanal intra-epatiku tal-bili (minbarra epatoblastoma) (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-ħalq. Il-biodisponibilità assoluta mhux magħrufa. Wara amministrazzjoni li tittiehed mill-ħalq, sorafenib jilħaq l-għola koncentrazzjonijiet fil-plażma wara madwar 3 sigħat. Meta ngħata flimkien ma' ikla b'ħafna xaħam 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'dożi ta' aktar minn 400 mg mogħtija darbtejn kuljum. It-twaħħil 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 intlaħqu 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 ħamsa minnhom kienu osservat fil-plażma. Il-metaboliti 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-ħalq ta' doża ta' 100 mg ta' formulazzjoni ta' soluzzjoni ta' sorafenib, 96% tad-doża kienet irkuprata f'14-il ġurnata, b'77% tad-doża mneħħija fil-feċi, u 19% tad-doża mneħħija 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 tneħħija 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.

Rażza

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 ħafif jew moderat meta mqabbel ma' espożizzjonijiet f'pazjenti b'funzjoni renali normali. M'hemmx tagħrif disponibbli dwar pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija 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 ħafif, moderat jew sever. M'hemmx tagħrif f'pazjenti li jinħtieg 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'għandhom HCC kienet simili għal PK f'voluntiera b'saħħithom. M'hemmx tagħrif dwar pazjenti b'indeboliment epatiku Child-Pugh C (sever). Sorafenib jigi 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 tħaxxin 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-karċinogenicità 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' valutazzjoni tar-Riskju Ambjentali wrew li sorafenib tosilate 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
Cellulose, microcrystalline
Hypromellose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Rita tal-pillola
Hypromellose (E464)
Macrogol (E1521)
Titanium dioxide (E171)
Ferric oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali ma jeħtieġ l-ebda kondizzjoni speċjali ta' ħażna.

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

Folji ta' doża waħda perforati tal-Aluminju-Aluminju f' daqs tal-pakkett ta' 112x1 pilloli miksija b'rita f'kartuna.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanja

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

EU/1/22/1696/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 ta' Novembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) 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(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice
Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
In-Netherlands

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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sorafenib Accord 200 mg pilloli miksija b'rita

sorafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

112x1 pilloli

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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanja

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

EU/1/22/1696/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sorafenib Accord #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 MEDIĊINALI

Sorafenib Accord 200 mg Pilloli

sorafenib

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

Accord

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Sorafenib Accord 200 mg pilloli miksija b'rita sorafenib

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Sorafenib Accord u għalxiex jintuża

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sorafenib Accord

Tiħux Sorafenib Accord

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

- Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Sorafenib Accord.

Oqghod attent hafna b'Sorafenib Accord

- **Jekk ikollok problemi fil-ġilda.** Sorafenib Accord 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-demem għolja.** Sorafenib Accord jista' jgħolli l-pressjoni tad-demem, u normalment it-tabib tiegħek jissorvelja il-pressjoni tad-demem u jista' jagħtik mediċina biex jikkuralek il-pressjoni għolja tad-demem.
- **Jekk għandek jew kellek aneurizmu** (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) **jew tiċrita f'ħajt ta' vina.**
- **Jekk għandek id-dijabete.** Il-livelli taz-zokkor fid-demem f'pazjenti dijabetiċi għandhom jiġu ċċekkati b'mod regolari sabiex jiġi evalwat jekk id-dożagġ tal-mediċina anti-dijabetika għandux jiġi aġġustat biex jitnaqqas ir-riskju ta' zokkor baxx fid-demem.

- **Jekk ikollok xi problemi ta' fsada jew qed tiehu warfarin jew phenprocoumon.** Kura b'Sorafenib Accord tista' twassal għall-riskju għola ta' fsada. Jekk qed tiehu warfarin jew phenprocoumon, mediċini li jraqu d-demm biex jipprevjenu emboli tad-demm, 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 imsejjaħ "titwil tal-intervall QT"
- **Jekk ha tagħmel operazzjoni, jew jekk reċentament għamilt operazzjoni.** Sorafenib Accord jista' jaffettwa il-mod kif ifiequ l-feriti. Normalment kura b'Sorafenib Accord titwaqqaf jekk se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek jiddeċidi meta terġa' tibda tiehu Sorafenib Accord.
- **Jekk qed tiehu irinotecan jew qed tinghata docetxel,** li huma wkoll mediċini għall-kanċer. Sorafenib Accord jista' jżid l-effetti, speċjalment l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini.
- **Jekk qed tiehu Neomycin jew antibijotiċi oħra.** L-effett ta' Sorafenib Accord 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.** Sorafenib Accord jista' jnaqqas il-fertilità kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa. Jekk inkwetat, kellem 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-tirojde.** It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-calcium fid-demm u l-livelli tal-ormoni tat-tirojde.
- **Jekk tesperjenza s-sintomi li ġejjin, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għax din tista' tkun kundizzjoni ta' periklu għall-hajja:** dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit irregolari tal-qalb, bughawwieġ fil-muskoli, aċċessjoni, awrina mdardra u gheja. Dawn jistgħu jkunu kkawżati minn grupp ta' kumplikazzjonijiet metabolici li jistgħu jseħħu waqt it-trattament tal-kanċer li huma kkawżati mill-prodotti tat-tkissir ta' ċelluli tal-kanċer li qed imutu (sindrome tal-liżi tat-tumur (TLS, *Tumour lysis syndrome*)) u jistgħu jwasslu għal bidliet fil-funzjoni tal-kliwi u insuffiċjenza akuta tal-kliwi (ara wkoll sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibbli).

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' Sorafenib Accord, jew iwaqqaf il-kura għal kollox. (ara wkoll sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibbli).

Tfal u adolexxenti

Tfal u adolexxenti għadhom ma ġewx ittestjati b'sorafenib.

Mediċini oħra u Sorafenib Accord

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw Sorafenib Accord, jew jiġu affttwati minnu. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra:

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

Tqala u treddiġh

Evita li tinqabad tqila waqt li qed tiġi kkurata b'Sorafenib Accord. Jekk tista' tinqabad tqila, uża kontraċezzjoni xierqa waqt il-kura. Jekk tinqabad tqila waqt li qed tiġi kkurata b'Sorafenib Accord, għid lit-tabib tiegħek immedjatament li jiddeċidi jekk il-kura għandiex titkompla.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemmx evidenza li Sorafenib Accord jaffettwa l-ħila li ssuq jew li thaddem magni.

Sorafenib Accord fih sodium

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

3. Kif għandek tiehu Sorafenib Accord

Id-doża rakkomandata ta' Sorafenib Accord fl-adulti hija ta' 2x200 mg pilloli, darbtejn kuljum.

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

Ibla' l-pilloli ta' Sorafenib Accord ma' tazza ilma, jew bla ikel jew ma' ikla li fiha ftit jew ammont moderat ta' xaħam. Tieħux din il-medicina ma' ikliet b'ħafna xaħam, għax dan jista' jagħmel lil Sorafenib Accord inqas effettiv. Jekk għandek ħsieb li tiehu ikla b'ħafna xaħam, 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 tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Huwa importanti li tiehu din il-medicina f'madwar l-istess ħin 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 Sorafenib Accord aktar milli suppost

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk int (jew xi hadd ieħor) hadt aktar mid-doża preskritta. Tehid żejjed ta' Sorafenib Accord 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 Sorafenib Accord

Jekk qvist doża, ħudha malajr kemm jista' jkun kif tiftakar. Jekk ikun sar kważi l-ħin għad-doża li jmiss, insa dwar id-doża li qvist u kompli bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal 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.

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

- dijarrea
- thossok ma tiflaħx (*tqallih*)
- thossok dgħajjed jew għajjen (*għeja*)
- uġiġħ (inkluż uġiġħ fil-ħalq, uġiġħ fiż-żaqq, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ tat-tumur)
- telf ta' xagħar (*alopeċja*)
- pali ta' l-idejn u s-saqajn ħomor 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
- uġiġh fil-ġogi (*artralġja*)
- deni
- tnaqqis fil-piż
- ġilda xotta

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

- marda bħal l-influenza
- indiġestjoni (*dispepsja*)
- diffikultà biex tibra' (*disfaġġja*)
- ħalq infjammata jew xott, uġiġh fl-ilsien (*stomatite u infjammazzjoni tal-mukuża*)
- livelli baxxi ta' kalċju fid-demem (*ipokalċemija*)
- livelli baxxi ta' potassium fid-demem (*ipokalimija*)
- livell baxx ta' zokkor fid-demem (*ipoglicemija*)
- uġiġh fil-muskoli (*majalġja*)
- sensazzjonijiet imfixkla fis-swaba ta' l-idejn u tas-saqajn, inkluż tneimmim jew tirziħ (*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
- attakk tal-qalb (*infart mijokardijaku*) jew uġiġh fis-sider
- żanzin fil-widnejn (ħoss ta' żarżir fil-widnejn)
- insuffiċjenza tal-kliewi
- livelli ta' proteina fl-awrina li jkun għoljin b'mod mhux normali (*proteina fl-awrina*)
- dgħufija ġenerali jew telf ta' saħħa (*astenija*)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demem (*lewkopenija u newtopenija*)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demem (*anemija*)
- numru baxx ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenija)
- infjammazzjoni tal-follikuli tax-xagħar (*follikulite*)
- glandola tat-tirojde mhux attiva biżżejjed (*ipotirojdiżmu*)
- 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 jehxien (*iperkeratozi*)
- kontrazzjoni għall-għarrieda u involontarja ta' muskolu (*spazmi fil-muskoli*)

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

- kisja ta' ġewwa ta' l-istonku nfjammata (*gastrite*)
- uġiġh ta' żaqq (*addome*) ikkawżata minn pankreatite, infjammazzjoni tal-marrara u/jew tal-pajpijiet tal-bili
- ġilda jew għajnejn sofor (*suffeġra*) ikkawżata minn livelli għolja ta' pigmenti tal-bili (*iperbilirubinimija*)
- reazzjonijiet bħal allergiġja (inkluż reazzjonijiet tal-ġilda u ħorriqija)
- diżidratazzjoni
- sider imkabbar (*ġinekomastija*)
- diffikultà biex tieħu n-nifs (*marda tal-pulmun*)
- ekżema
- glandola tat-tirojde attiva żżejjed (*ipertirojdiżmu*)
- eruzzjonijiet multipli fil-ġilda (*erythema multiformi*)

- pressjoni tad-demm għolja b'mod anormali
- ħofor fil-ħajt tal-musrana (*perforazzjoni gastro-intestinali*)
- nefha reversibbli fil-parti ta' wara tal-moħħ li tista' tkun assoċjata ma' uġiġħ ta' ras, bidla fis-sensi, aċċessjonijiet u sintomi fil-vista inkluż telf fil-vista (*leukoencefalopatija posterjuri reversibbli*)
- reazzjoni allergika severa, f'daqqa (*reazzjoni anafilattika*)

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

- reazzjoni allergika b'nefha fil-ġilda (eż. wiċċ, ilsien) li tista' tikkawża diffikultà biex tiegħu n-nifs jew biex tibla' (*angjoedima*)
- ritmu tal-qalb mhux normali (*titwil ta' Qt*)
- infjammazzjoni tal-fwied, li tista' twassal għal tqalligħ, rimettar, uġiġħ addominali, u suffeġra (*epatite kkawżata mill-medicina*)
- raxx tixbaħ ħarqa 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 juġġħu 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-demmi fil-ġilda li tista' tirriżulta f'raxx (*vaskulite lewkoċitoklastika*)

Effetti sekondarji mhux magħrufa: frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli

- funzjoni tal-moħħ indebolita li tista' tiġi assoċjata ma' eż. ħedla ta' nġhas, bidliet fl-imġiba, jew konfużjoni (*encefalopatija*)
- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (*anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji*).
- dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bugħawwieġ fil-muskoli, aċċessjoni, awrina mdardra u għeja (*Sindrome tal-liżi tat-tumur (TLS, Tumour lysis syndrome)*) (ara sezzjoni 2).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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. 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 Sorafenib Accord

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.

Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kondizzjoni speċjali ta' hażna.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Sorafenib Accord

- Is-sustanza **attiva** hi sorafenib. Kull pillola miksija b'rita waħda fiha 200 mg sorafenib (bħala tosilate).
- Is-sustanzi l-**ohra** huma:
Qalba tal-pillola: croscarmellose sodium, cellulose, microcrystalline, hypromellose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate. Ara sezzjoni 2: "Sorafenib Accord fih sodium".

Rita tal-pillola: hypromellose (E464), macrogol (E1521), titanium dioxide (E171), ferric oxide aħmar (E172).

Kif jidher Sorafenib Accord u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli miksija b'rita ta' Sorafenib Accord 200 mg huma homor, tondi, ibbuzzati fuq iż-żewġ naħat, bix-xfar imżerżqin, b'dijametru ta' 12.0 mm, imnaqqxa b'"H1" fuq naħa u b'xejn fuq in-naħa l-ohra.

Folji ta' doża waħda perforati tal-Aluminju-Aluminju ta' 112x1 pilloli miksija b'rita f'kartuna.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Spanja

II-Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul.Lutomierska 50
95-200, Pabianice
Il-Polonja

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
In-Netherlands

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica Pharmaceutical S.A.
Tel: +30 210 7488 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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