

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сорафениб Accord 200 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg сорафениб (sorafenib), като тозилат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки (таблетки).

Червени, кръгли, биконвексни със скосени ръбове, 12,0 mm в диаметър филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "H1" от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хепатоцелуларен карцином

Сорафениб Accord е показан за лечение на хепатоцелуларен карцином (вж. точка 5.1)

Бъбречно-клетъчен карцином

Сорафениб Accord е показан за лечение на пациенти с напреднал бъбречно-клетъчен карцином, които преди това са лекувани неуспешно с алфа-интерферон или интерлевкин-2 или са неподходящи за тази терапия.

Диференциран карцином на щитовидната жлеза

Сорафениб Accord е показан за лечение на пациенти с прогресиращ, локално напреднал или метастатичен, диференциран (папиларен/фоликуларен/Hürthle-клетъчен) карцином на щитовидната жлеза, рефрактерен на радиоактивен йод.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Сорафениб Accord трябва да се контролира от лекар, с опит с противораковата терапия.

Дозировка

Препоръчаната доза Сорафениб Accord при възрастни е 400 mg (две таблетки от 200 mg) два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 800 mg).

Лечението трябва да продължи до получаване на клиничен ефект или докато се появи неприемлива токсичност.

Корекция на дозата

Лечението на подозираните нежелани реакции може да наложи временно прекъсване или намаляване на дозата при лечението със сорафениб.

Когато е необходимо редуциране на дозата по време на лечение на хепатоцелуларен карцином (HCC) и напреднал бъбречно-клетъчен карцином (RCC), дозата на Сорафениб Accord трябва да бъде редуцирана на две таблетки от 200 mg сорафениб един път дневно (вж. точка 4.4).

Ако е необходимо допълнително намаляване, дозата Nexavar може да се намали до 400 mg сорафениб дневно на няколко приема (две таблетки от 200 mg с интервал от дванадесет часа между приемите) и ако е необходимо по-нататъшно намаляване до една таблетка от 200 mg веднъж дневно. След подобрене на нехематологичните нежелани реакции, дозата на Сорафениб Accord може да бъде увеличена.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Сорафениб Accord при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходима корекция на дозата при лица в старческа възраст (пациенти по-възрастни от 65-годишна възраст).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. Няма данни при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

Проследяването на баланса на течностите и електролитите при пациенти с риск за нарушена бъбречна функция е препоръчително.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с Child Pugh A или B (лека и умерена степен) чернодробно увреждане. Няма данни при пациенти с Child Pugh C (тежка степен) чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Сорафениб Accord е за перорално приложение.

Препоръчва се сорафениб да се прилага на гладно или с храна с ниско или умерено съдържание на мазнини. Ако пациентът възнамерява да приема храна, богата на мазнини, таблетките сорафениб трябва да се вземат най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене. Таблетките трябва да се приемат с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дерматологична токсичност

Кожна реакция ръка-крак (палмарно-плантарна еритродизестезия) и обрив представляват най-честите нежелани лекарствени реакции със сорафениб. Обривът и кожната реакция ръка-крак са обикновено степен I и II СТС (Common Toxicity Criteria – общи критерии за

токсичност), и обикновено се появяват през първите 6 седмици на лечение със сорафениб. Лечението на дерматологичната токсичност може да включва локално лечение за симптоматично облекчаване, временно прекъсване и/или промяна на дозата сорафениб, или прекъсване на лечението със сорафениб при тежки и персистиращи случаи (вж. точка 4.8).

Хипертония

Повишена честота на артериална хипертония е наблюдавана при пациентите, лекувани със сорафениб. Хипертонията обикновено е била лека до умерена, появила се рано по време на курса на лечение и е била повлияна от стандартната антихипертензивна терапия. Кръвното налягане трябва да се проследява редовно и ако е необходимо да се лекува, в съответствие със стандартната клинична практика. В случаи на тежка и персистираща хипертония или хипертонични кризи, независимо от започналото антихипертензивно лечение, трябва да се има предвид окончателно прекъсване на лечението със сорафениб (вж. точка 4.8).

Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на сигналния път на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение с Сорафениб Accord трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Хипогликемия

По време на лечението със сорафениб се съобщава за понижаване на кръвната захар, в някои случаи с клинична симптоматика и изискващо хоспитализация поради загуба на съзнание. В случай на симптоматична хипогликемия, сорафениб трябва временно да бъде прекъснат. Нивата на кръвната захар при пациенти с диабет трябва редовно да се проверяват, за да се прецени дали дозата на антидиабетния лекарствен продукт трябва да бъде коригирана.

Кръвоизлив

Повишен риск от кръвоизлив може да се появи след приложение на сорафениб. Ако някой кръвоизлив налага медицинска интервенция, се препоръчва прекъсване на лечението със сорафениб (вж. точка 4.8).

Сърдечна исхемия и/или инфаркт

В рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване (проучване 1, вж. точка 5.1) честотата на спешно лечение на сърдечна исхемия/инфаркти е по-висока в групата на сорафениб (4,9 %) в сравнение с плацебо групата (0,4 %). При проучване 3 (вж. точка 5.1), честотата на изискващите спешно лечение случаи на сърдечна исхемия/инфаркт е била 2,7 % при пациенти на сорафениб, в сравнение с 1,3 % при плацебо групата. Пациентите с нестабилна коронарна артериална болест или пресен миокарден инфаркт са изключени от тези проучвания. Временно или постоянно прекъсване на лечението със сорафениб трябва да се има предвид при пациенти, които развиват сърдечна исхемия и/или инфаркт (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT интервала

Сорафениб доказано удължава QT/QTc интервала (вж. точка 5.1), което може да доведе до повишен риск от вентрикуларни аритмии. Употребата на сорафениб трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да развият удължен QTc интервал, като например пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал, пациенти,

лекувани с висока кумулативна доза антрациклини, пациенти, приемащи определени антиаритмични лекарства или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT интервала, и такива с електролитни нарушения, като хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия. По време на употребата на сорафениб при такива пациенти трябва да се обмисли периодично проследяване с електрокардиограми и електролити (магнезий, калий, калций).

Стомашно-чревна перфорация

Стомашно-чревната перфорация е нечесто събитие, за което се съобщава при по-малко от 1% от пациентите, приемащи сорафениб. В някои случаи това не се свързва с наличния интраабдоминален тумор. Терапията със сорафениб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Синдром на туморен лизис (TLS)

При постмаркетингово наблюдение при пациенти, лекувани със сорафениб, се съобщава за случаи на TLS, някои от които летални. Рискови фактори за поява на TLS са висок туморен товар, наличие на хронична бъбречна недостатъчност, олигурия, дехидратация, хипотония и повишена киселинност на урината. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се лекуват незабавно, както е клинично показано, като трябва да се обмисли хидратация с профилактична цел.

Чернодробно увреждане

Няма данни за пациенти с Child Pugh C чернодробно увреждане (тежко). Тъй като сорафениб се елиминира предимно чрез черния дроб, експозицията може да бъде повишена при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на варфарин

Редки случаи на кръвотечения или повишаване на INR (International Normalized Ratio) са съобщени при някои пациенти, които са приемали варфарин, докато са на лечение със сорафениб. Пациентите, които приемат едновременно варфарин или фенпрокумон трябва да се проследяват редовно за промени в протромбиновото време, INR или за клинично изявиени кръвоизливи (вж. точка 4.5 и 4.8).

Усложнения при зарастване на рани

Не са проведени специални проучвания за ефекта на сорафениб върху зарастването на рани. Препоръчва се временно прекъсване на лечението със сорафениб, като предпазна мярка при пациенти, претърпели големи хирургични операции. Има ограничен клиничен опит по отношение на възстановяване на лечението след големи хирургични интервенции. Следователно, решението да се поднови лечението със сорафениб след голяма хирургична интервенция трябва да се основава на клиничната преценка за адекватното заздравяване на раната.

Пациенти в старческа възраст

Докладвани са случаи на бъбречна недостатъчност. Трябва да се има предвид проследяване на бъбречната функция.

Взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“

Внимание е необходимо, когато се прилага сорафениб със съединения, които се метаболизират/елиминират предимно чрез UGT1A1 (напр. иринотекан) или UGT1A9 (вж. точка 4.5).

Препоръчва се внимание при едновременното приложение с доцетаксел (вж. точка 4.5)

Едновременното прилагане на неомицин или други антибиотици, които могат да предизвикат значителни екологични смущения в стомашно-чревната микрофлора, могат да доведат до намаляване на бионаличността на сорафениб (вж. точка 4.5). Трябва да се има предвид рискът от намалени плазмени концентрации на сорафениб преди започването на курс на лечение с антибиотици.

Съобщава се за по-висока смъртност при пациенти с плоскоклетъчен карцином на белия дроб, лекувани със сорафениб в комбинация с химиотерапии на основата на платина. В две рандомизирани изпитвания, изследващи пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в подгрупата на пациенти с плоскоклетъчен карцином, лекувани със сорафениб като допълнение към паклитаксел/карбоплатин, коефициентът на риск за общата преживяемост е оценен на 1,81 (95% CI 1,19; 2,74), а като допълнение към гемцитабин/цисплатин – 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Няма изразена причина за смъртността, но са наблюдавани по-висока честота на белодробна недостатъчност, хеморагии и инфекциозни нежелани реакции при пациенти, лекувани със сорафениб като допълнение на химиотерапии на основата на платина.

Специфични предупреждения в зависимост от заболяването

Диференциран карцином на щитовидната жлеза (DTC)

Преди започване на лечението, се препоръчва лекарите внимателно да обмислят прогнозата за всеки отделен пациент, оценявайки максималния размер на лезията (вж. 5.1 за лезии <1,5 см), симптомите, свързани с болестта и скоростта на прогресия.

Овластяването на евентуални нежелани лекарствени реакции може да наложи временно прекъсване на лечението със сорафениб или намаляване на дозата. В проучване 5 (вж. точка 5.1) при 37% от пациентите е прекъсната терапията, а при 35% е имало намаляване на дозата още през цикъл 1 от лечението със сорафениб.

Намаляването на дозата е имало само частичен успех за облекчаване на нежеланите реакции. По тази причина се препоръчват последващи оценки на ползата и рисковете, като се отчитат анти-туморната активност и поносимостта.

Кръвоизлив при DTC

Поради потенциалния риск от кръвене, инфилтрация в трахеята, бронхите и хранопровода трябва да бъде лекувана с локална терапия преди прилагане на сорафениб при пациенти с DTC.

Хипокалциемия при DTC

При използване на сорафениб при пациенти с DTC, се препоръчва внимателно проследяване на нивото на калция в кръвта. При клинични изпитвания, хипокалциемията е била по-честа и по-тежка при пациенти с DTC, особено ако са имали анамнеза за хипопаратиреоидизъм, в сравнение с пациентите с бърбечно-клетъчен или хепатоцелуларен карцином. Хипокалциемия степен 3 и 4 е настъпила съответно при 6,8% и 3,4% от лекуваните със сорафениб пациенти с DTC (вж. точка 4.8). Необходима е корекция на тежката хипокалциемия, за да се предотвратят усложнения като удължаване на QT-интервала или torsade de pointes (вж. точка "Удължаване на QT").

Подтискане на TSH при DTC

В проучване 5 (вж. точка 5.1) са наблюдавани повишения на нивата на TSH над 0,5 mU/l при пациенти, лекувани със сорафениб. При използване на сорафениб при пациенти с DTC, се препоръчва внимателно проследяване на нивото на TSH.

Бъбречно-клетъчен карцином

Пациенти от прогностичната група с висок риск по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) не са били включени в клинично проучване фаза III при бъбречно-клетъчен карцином (вж. проучване 1 в точка 5.1), и при тези пациенти не е оценявано съотношението полза-риск.

Информация за помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Индуктори на метаболитни ензими

Приложението на рифампицин за 5 дни преди приложението на единична доза сорафениб води средно до 37 % редуция на AUC на сорафениб. Само индуктори на CYP3A4 активност и/или глюкурониране (напр. жълт кантарион, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон) могат също да повишат метаболизма на сорафениб и по този начин да понижат концентрациите му.

Инхибитори CYP3A4

Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, приложен един път дневно в продължение на 7 дни на здрави доброволци не променя AUC на единична доза 50 mg сорафениб. Тези данни показват, че клиничните фармакокинетични взаимодействия на сорафениб с CYP3A4 инхибитори са малко вероятни.

Субстрати на CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9

Сорафениб инхибира *in vitro* почти еднакво CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Въпреки това, в клинични фармакокинетични изпитвания, съпътстващото приложение на сорафениб 400 mg два пъти дневно с циклофосфамид, субстрат на CYP2B6, или с паклитаксел, субстрат на CYP2C8, не води до клинично значимо инхибиране. Тези данни предполагат, че сорафениб в препоръчителната доза 400 mg два пъти дневно не може да бъде *in vivo* инхибитор на CYP2B6 и CYP2C8.

В допълнение, едновременното лечение със сорафениб и варфарин, субстрат на CYP2C9, не води до изменение в средното PT-INR (*Prothrombin Time-International Normalised Ratio*), в сравнение с плацебо. Следователно може да се очаква, рискът за клинично значимо *in vivo* инхибиране на CYP2C9 от сорафениб да бъде нисък. Все пак при пациенти, приемащи варфарин или фенпрокумон, INR трябва да се проверява редовно (вж. точка 4.4).

Субстрати на CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19

Едновременно приложение на сорафениб и мидазолам, декстрометорфан или омепразол, които са субстрати на цитохроми CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19, съответно, не повлиява експозицията на тези продукти. Това показва, че сорафениб не е нито инхибитор, нито продукт, който повишава активността на тези цитохром P450 изоензими. Следователно, клиничното фармакокинетично взаимодействие на сорафениб със субстратите на тези ензими са малко вероятни.

Субстрати на UGT1A1 и UGT1A9

In vitro сорафениб инхибира глюкуронирането чрез UGT1A1 и UGT1A9. Клиничното значение на този факт не е известно (вж. по-долу и точка 4.4).

In vitro проучвания на CYP ензимна индукция

Активността на CYP1A2 и CYP3A4 не се променя след лечение на култивирани човешки хепатоцити със сорафениб, което показва, че е малко вероятно сорафениб да индуцира CYP1A2 и CYP3A4.

P-gp-субстрати

In vitro е доказано, че сорафениб инхибира транспортния протеин р-гликопротеин (P-gp). Повишените плазмени концентрации на субстрати на P-gp, като дигоксин не могат да се изключат при едновременно лечение със сорафениб.

Комбинация с други антинеопластични средства

В клинични проучвания сорафениб е прилаган с широка гама други антинеопластични средства с техните обичайни дозировки, включително гемцитабин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, карбоплатин, капецитабин, доксорубицин, иринотекан, доцетаксел и циклофосфамид. Сорафениб няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин или циклофосфамид.

Паклитаксел/карбоплатин

Приложението на паклитаксел (225 mg/m^2) и карбоплатин ($\text{AUC} = 6$) със сорафениб ($\leq 400 \text{ mg}$ два пъти дневно), приложени с 3-дневно прекъсване на приложението на сорафениб (два дни преди и един след приложение на паклитаксел/карбоплатин), не водят до значителен ефект върху фармакокинетиката на паклитаксел. Едновременното приложение на паклитаксел (225 mg/m^2 веднъж на всеки 3 седмици) и карбоплатин ($\text{AUC} = 6$) със сорафениб (400 mg два пъти дневно, без прекъсване на приема) води до 47% увеличение на експозицията на сорафениб, 29% увеличние на експозицията на паклитаксел и 50% увеличение на експозицията на 6-ОН паклитаксел. Фармакокинетиката на карбоплатин не се повлиява.

Тези данни показват, че не е необходима корекция на дозата когато паклитаксел и карбоплатин се прилагат едновременно със сорафениб с 3-дневно прекъсване на приложението на сорафениб (два дни преди и един след приложение на паклитаксел/карбоплатин). Клиничното значение на увеличението на експозицията на сорафениб и паклитаксел, при едновременното приложение със сорафениб без прекъсване на приема, не е известно.

Капецитабин

Едновременното приложение на капецитабин ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ два пъти дневно, дни 1-14 на всеки 21 дни) и сорафениб (200 или 400 mg два пъти дневно, продължително непрекъснато приложение) не води до значителна промяна в експозицията на сорафениб, но води до 15 - 50% увеличение на експозицията на капецитабин и 0 – 52% увеличение на експозицията на 5-FU. Клиничното значение на тези малки до умерени увеличения на експозицията на капецитабин и 5-FU при едновременно приложение със сорафениб не е известно.

Доксорубицин/Иринотекан

Едновременното лечение със сорафениб води до 21 % увеличаване на AUC на доксорубицин. Когато се прилага с иринотекан, чийто активен метаболит SN-38 се метаболизира чрез UGT1A1 цикъл, има 67 - 120 % увеличаване на AUC на SN-38 и 26 - 42 % увеличаване на AUC на иринотекан. Клиничното значение на тези данни не е известно (вж. точка 4.4).

Доцетаксел

Доцетаксел (75 или 100 mg/m², приложен еднократно на всеки 21 дни), когато се прилага едновременно със сорафениб (200 mg два пъти дневно, приложен на ден 2 през 19 от 21-дневен цикъл с 3 дневно прекъсване на приложението, около приложението на доцетаксел), води до 36 - 80 % увеличаване на AUC на доцетаксел и 16 - 32 % повишаване на доцетаксел C_{max}. Препоръчва се внимание, когато сорафениб се прилага едновременно с доцетаксел (вж. точка 4.4).

Комбинация с други средства

Неомицин

Едновременното прилагане на неомицин, несистемно антимикробно средство, използвано за ерадикация на стомашно-чревна флора, води до взаимодействие с ентерохепаталния кръговрат на сорафениб (вж. точка 5.2 Метаболизъм и елиминиране) и в резултат на това до намалена експозиция на сорафениб. При здрави доброволци, лекувани с 5-дневна схема на неомицин, средната експозиция на сорафениб намалява с 54%. Ефектите на други антибиотици не са проучвани, но вероятно ще зависят от тяхната способност да взаимодействат с микроорганизмите с глюкуронидазна активност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Бременност

Липсват данни от употребата на сорафениб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). При плъхове е доказано, че сорафениб и неговите метаболити преминават през плацентата и се очаква сорафениб да има увреждащи ефекти върху плода. Сорафениб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно показан, след внимателно обсъждане на необходимостта за майката и риска за плода.

Кърмене

Не е известно дали сорафениб се екскретира в кърмата. При животни сорафениб и/или неговите метаболити се екскретират в млякото. Тъй като сорафениб може да увреди растежа и развитието на новороденото (вж. точка 5.3), жените не трябва да кърмят по време на лечението със сорафениб.

Фертилитет

Резултатите от проучвания при животни показват, че сорафениб може да увреди мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Няма доказателство, че сорафениб повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-важните сериозни нежелани реакции са миокарден инфаркт/исхемия, стомашно-чревна перфорация, лекарствоиндуциран хепатит, кръвоизлив и хипертония/хипертонични кризи.

Най-честите нежелани реакции, свързани с лекарството са диария, умора, алопеция, инфекция, кожна реакция ръка-крак (съответства на синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия по MedDRA) и обрив.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, докладвани в много клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба, са представени по-долу в таблица 1, подредени по системно-органна класификация (MedDRA) и честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Всички нежелани лекарствени реакции, докладвани в много клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба

Системо-органни класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	инфекция	фоликулит			
Нарушения на кръвта и лимфната система	лимфопения	левкопения неутропения анемия тромбоцитопения			
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност (включително кожни реакции и уртикария) анафилактична реакция	ангиоедем	
Нарушения на ендокринната система		хипотиреозидизъм	хипертиреозидизъм		
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия хипо-фосфатемия	хипокалциемия хипокалиемия хипонатриемия хипогликемия	дехидратация		синдром на туморен лизис

Системо- органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Психични нарушения		депресия			
Нарушения на нервната система		периферна сетивна невропатия дисгеузия	обратима задна левкоенцефало- патия*		енцефалопатия ^o
Нарушения на ухото и лабиринта		шум в ушите			
Сърдечни нарушения		застойна сърдечна недостатъчност* миокардна ишемия и инфаркт*		удължаване на QT	
Съдови нарушения	кръвоизлив (включително стомашно- чревен*, респираторен тракт* и мозъчен кръвоизлив*) хипертония	зачервяване	хипертонични кризи		аневризми и артериални дисекации
Респираторни, гърдни и медиа- стинални нарушения		хрема дисфония	събития, подобни на интерстициална белодробна болест* (пневмонит, радиационен пневмонит, остър респираторен дистрес и др.)		
Стомашно- чревни нарушения	диария гадене повръщане запек	стоматит (включително сухота в устата и глосодиния в езика) диспепсия, дисфагия гастро езофагеален рефлукс	панкреатит гастрит стомашно-чревни перфорации*		
Хепа- тобилиарни нарушения			повишаване на билирубина и жълтеница, холецистит, холангит	Лекарствои ндуциран хепатит*	

Системо- органи класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	суха кожа обрив алопеция кожна реакция ръка- крак** еритема сърбеж	кератоакантома/ сквамозен клетъчен карцином на кожата ексфолиативен дерматит акне десквамация на кожата хиперкератоза	екзема еритема мултиформе	дерматит в резултат на радиационна памет синдром на Stevens- Johnson левкоцитокла- стичен васкулит токсична епидер- мална некролиза*	
Нарушения на мускулно- скелетната система, съединител- ната тъкан	артралгия	миалгия мускулни спазми		рабдо- миолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		бъбречна недостатъчност протеинурия		нефротичен синдром	
Нарушения на възпроизводител- ната система и гърдата		еректилна дисфункция	гинекомастия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора болка (включително уста, корем, кости, туморна болка и главоболие) повишена температура	астения грипоподобно заболяване възпаление на лигавици			
Изследвания	намаляване на телесното тегло повишена амилаза повишена липаза	преходно повишаване на трансаминазите	преходно повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта патологичен INR патологично протромбиново време		

* Нежеланите реакции могат да имат животозастрашаващ или летален изход. Такива събития са или нечести, или по-редки от нечести.

- ** Кожната реакция ръка-крак съответства на синдрома на палмарно-плантарна еритроидизестезия в MedDRA.
- ° Случаи са докладвани след разрешаването за употреба.

Описание на избрани нежелани реакции

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинични проучвания, финансирани от фирмата, застойна сърдечна недостатъчност се съобщава като нежелано събитие при 1,9 % от пациентите, лекувани със сорафениб (N=2 276). В проучване 11213 (RCC) нежелани събития, съответстващи на застойна сърдечна недостатъчност, са докладвани при 1,7 % от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,7 % при получаващите плацебо. В проучване 100554 (HCC) при 0,99 % от лекуваните със сорафениб и при 1,1 % от получаващите плацебо са съобщени такива събития.

Допълнителна информация за специални популации

В клинични изпитвания, някои нежелани лекарствени реакции като кожна реакция ръка-крак, диария, алоpecia, намаляване на телесното тегло, хипертония, хипокалциемия, и кератоакантом/плоскоклетъчен карцином на кожата са наблюдавани със значително по-голяма честота при пациенти с диференциран тиреоиден карцином в сравнение с пациентите от проучвания за бърбечно-клетъчен или хепатоцелуларен карцином.

Отклонения в лабораторните изследвания при пациенти с HCC (проучване 3) и с RCC (проучване 1)

Повишена липаза и амилаза са докладвани много често. СТСАЕ 3 или 4 степен повишени стойности на липазата са се появили при 11 % и 9 % от пациентите в групата със сорафениб, съответно, при проучване 1 (RCC) и проучване 3 (HCC), в сравнение със 7 % и 9 % от пациентите в групата на плацебо. Повишени стойности на амилазата СТСАЕ 3 или 4 степен са се появили при 1 % и 2 % от пациентите в групата със сорафениб, съответно, при проучване 1 и проучване 3, в сравнение с 3 % от пациентите във всяка плацебо група. Клиничният панкреатит е докладван при двама от 451, лекувани със сорафениб пациенти (СТСАЕ 4 степен) при проучване 1, 1 от 297 пациенти лекувани със сорафениб при проучване 3 (СТСАЕ 2 степен) и един от 451 (СТСАЕ 2 степен) в групата с плацебо в проучване 1.

Хипофосфатемията е много честа лабораторна находка, наблюдавана при 45 % и 35 % от лекуваните със сорафениб пациенти в сравнение с 12 % и 11 % от пациентите в групата на плацебо, съответно, при проучване 1 и проучване 3. Хипофосфатемия СТСАЕ 3 степен (1 - 2 mg/dl) при проучване 1 се е появила при 13 % от пациентите, лекувани със сорафениб и 3 % от пациентите в групата на плацебо, а при проучване 3 при 11 % от пациентите лекувани със сорафениб и 2 % от пациентите в плацебо групата. Няма случаи на хипофосфатемия СТСАЕ 4 степен (< 1 mg/dl), съобщени в групата със сорафениб или групата с плацебо при проучване 1 и 1 случай в плацебо групата при проучване 3. Етиологията на хипофосфатемията, свързана със сорафениб, не е известна.

При СТСАЕ 3 степен или 4 степен са наблюдавани отклонения в лабораторните показатели при 5 % от пациентите, лекувани със сорафениб, включително лимфопения и неутропения.

Хипокалциемия е докладвана при 12 % и 26,5 % от пациентите, лекувани със сорафениб, сравнено с 7,5 % и 14,8 % при пациентите на плацебо, съответно в проучване 1 и проучване 3. Мнозинството докладвани случаи на хипокалциемия са нисък клас (СТСАЕ 1 и 2 степен). СТСАЕ 3 степен хипокалциемия (6,0 – 7,0 mg/dL) се наблюдава при 1,1 % и 1,8 % от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,2 % и 1,1 % от пациентите в групата на плацебо, а СТСАЕ 4 степен хипокалциемия (< 6,0 mg/dL) се наблюдава при 1,1 % и 0,4 % от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,5 % и 0 % от пациентите в групата на

плацебо, съответно в проучване 1 и 3. Етиологията на хипокалциемията, свързана със сорафениб, не е известна.

При проучвания 1 и 3 се наблюдава понижаване на калия при съответно 5,4 % и 9,5 % от пациентите на лечение със сорафениб в сравнение с 0,7 % и 5,9 % от пациентите на плацебо. Повечето от съобщаваните случаи на хипокалиемия са с ниска степен (СТСАЕ 1 степен). При тези проучвания хипокалиемия СТСАЕ степен 3 се развива при 1,1 % и 0,4 % от пациентите на лечение със сорафениб и при 0,2 % и 0,7 % от пациентите в групата на плацебо. Няма съобщения за хипокалиемия СТСАЕ степен 4.

Отклонения в лабораторните показатели при пациенти с DTC (проучване 5)

За хипокалциемия се съобщава при 35,7% от пациентите на лечение със сорафениб в сравнение с 11,0% от пациентите на плацебо. Повечето от съобщенията за хипокалциемия са за нискостепенна такава. Хипокалциемия степен 3 по СТСАЕ се е развила при 6,8% от пациентите, лекувани със сорафениб и при 1,9% от пациентите в групата на плацебо, а хипокалциемия степен 4 по СТСАЕ се е развила при 3,4% от пациентите, лекувани със сорафениб и при 1,0% от пациентите на плацебо.

Други клинично значими отклонения в лабораторните показатели, наблюдавани в проучване 5 са показани в таблица 2.

Таблица 2: Свързани с лечението отклонения в лабораторните показатели, съобщавани при пациенти с DTC (проучване 5) през двойнослепата фаза

Лабораторен показател, (в % от изследваните проби)	Сорафениб N=207			Плацебо N=209		
	Всички степени *	Степе н 3*	Степе н 4*	Всички степени *	Степен 3*	Степе н 4*
Нарушения на кръвта и лимфната система						
Анемия	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Тромбоцитопения	18,4	0	0	9,6	0	0
Неутропения	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Лимфопения	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Нарушения на метаболизма и храненето						
Хипокалиемия	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Хипофосфатемия**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Хепато-билиарни нарушения						
Повишен билирубин	8,7	0	0	4,8	0	0
Повишена ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Повишена AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Изследвания						
Повишена амилаза	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Повишена липаза	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Общи терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events - СТСАЕ), Версия 3.0

** Не е известна етиологията на свързаната със сорафениб хипофосфатемия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозирането на сорафениб. Най-високата доза сорафениб, проучвана клинично е 800 mg, два пъти дневно. Нежеланите реакции, наблюдавани при тази доза са били предимно диария и дерматологични прояви. В случай на подозирано предозиране, сорафениб да се спре и да се започне поддържащо лечение, когато е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX02.

Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който проявява антипролиферативни и антиангиогенни свойства *in vitro* и *in vivo*.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който намалява пролиферацията на туморни клетки *in vitro*. Сорафениб инхибира туморния растеж на широк спектър човешки туморни присадки в мишки с отстранен тимус, придружени от редукция на туморната ангиогенеза. Сорафениб инхибира активността на таргетите, присъстващи в туморната клетка (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT и FLT-3) и в туморните съдове (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). RAF-киназите са серин/треонинкинази, докато c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β са рецептор тирозинкинази.

Клинична ефикасност

Клиничната безопасност и ефикасност на сорафениб е проучена при пациенти с хепатоцелуларен карцином (HCC), при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином (RCC) в напреднал стадий и при пациенти с диференциран карцином на щитовидната жлеза (DTC).

Хепатоцелуларен карцином

Проучване 3 (проучване 100554) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване при 602 пациенти с хепатоцелуларен карцином. Демографските показатели и характеристиките на заболяването на изходно ниво са били сравними между групата на сорафениб и плацебо групата по отношение на ECOG статус (статус 0: 54 % срещу 54 %; статус 1: 38% срещу 39%; статус 2: 8% срещу 7%). TNM стадий (стадий I: <1% срещу <1%; стадий II: 10,4% срещу 8,3%; стадий III: 37,8% срещу 43,6%; стадий IV: 50,8% срещу 46,9%) и BCLC стадий (стадий B: 18,1% срещу 16,8%; стадий C: 81,6% срещу 83,2%; стадий D: < 1% срещу 0%).

Проучването е спряно, след като планиран междинен анализ на OS е преминал предварително определената граница на ефикасност. Този анализ на OS показва

статистически значимо предимство на сорафениб спрямо плацебо за OS (HR: 0,69, $p=0,00058$, вж. таблица 3).

Има ограничени данни от това проучване при пациенти с чернодробно увреждане Child Pugh B и е включен само един пациент с Child Pugh C.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 3 (проучване 100554) при хепатоцелуларен карцином

Показател за ефикасност	Сорафениб (N=299)	Плацебо (N=303)	P-стойност	HR (95% CI)
Обща преживяемост (OS) [медиана, седмици (95% CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Време до прогресия (TTP) [медиана, седмици (95% CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI= доверителен интервал, HR= коефициент на риск (сорафениб спрямо плацебо)

* статистически значимо като p-стойността е под предварително определената O'Brien Fleming гранична стойност от 0,0077

** независим радиологичен преглед

Проучване 4 (проучване 11849) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване, което оценява клиничната полза от сорафениб при 226 пациенти с хепатоцелуларен карцином. Проучването е проведено в Китай, Корея и Тайван и потвърждава резултатите от Проучване 3 по отношение на благоприятното съотношение полза-риск на сорафениб (HR (OS): 0,68, $p=0,01414$).

В предварително определените стратификационни фактори (ECOG статус, наличие или отсъствие на макроскопска съдова инвазия и/или разпространение на тумора извън черния дроб) на Проучване 3 и Проучване 4, HR представя значително по-добрите резултати на сорафениб спрямо плацебо. Експлоаторният анализ на подгрупата показва по-слабо изразен ефект от лечението при пациенти с отдалечени метастази в изходното ниво на заболяването.

Бъбречно-клетъчен карцином

Безопасността и ефикасността на сорафениб при лечението на бъбречно-клетъчен карцином (RCC) в напреднал стадий е проучвана в следните две клинични проучвания:

Проучване 1 (проучване 11213) е фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойно слепо, плацебо-контролирано проучване с 903 пациенти. Включени са само пациентите със светлоклетъчен бъбречен карцином и нисък и междинен риск MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Основните цели са цялостната преживяемост и преживяемост без прогресия (PFS).

Приблизително половината от пациентите имат ECOG статус 0 и половината от пациентите са били в ниска MSKCC прогностична група.

PFS е оценен чрез слеп независим радиологичен преглед, като са използвани критерии RECIST. PFS анализ е проведен на 342 случая при 769 пациенти. Средният PFS е 167 дни при пациентите, рандомизирани към сорафениб, в сравнение до 84 дни при пациентите на плацебо (HR=0,44; 95% CI: 0,35–0,55; $p<0,000001$). Възрастта, MSKCC прогностична група, ECOG PS и първичната терапия не повлияват ефекта от лечение.

Междинен анализ (втори междинен анализ) за цялостна преживяемост е проведен при 367 смъртни случаи при 903 пациенти. Номиналната алфа стойност за този анализ е била 0,0094. Медианата на преживяемост е 19,3 месеца при пациенти, рандомизирани към сорафениб, в сравнение с 15,9 месеца при пациентите на плацебо (HR=0,77; 95% CI: 0,63-0,95; $p<0,015$). По време на този анализ около 200 пациенти от плацебо групата са преминали към групата със сорафениб.

Проучване 2 е фаза II рандомизирано, с прекъсване проучване при пациенти с метастатични малигнени заболявания, включително RCC. Пациентите със стабилизирано заболяване и лечение с сорафениб са рандомизирани към плацебо или продължават лечението с сорафениб. Преживяемостта без прогресия на болестта при пациенти с RCC е била значително попродължителна в групата на сорафениб (163 дни), отколкото в плацебо групата (41 дни) ($p=0,0001$, HR=0,29).

Диференциран карцином на щитовидната жлеза (DTC)

Проучване 5 (проучване 14295) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 417 пациенти с локално напреднал или метастатичен DTC, рефрактерен на радиоактивен йод. Преживяемостта без прогресия (PFS), оценена чрез заслепена независима радиологична оценка на база критериите RECIST е първичната крайна точка на проучването. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост (OS), скорост на отговора на тумора и продължителността на отговора. След прогресия е било позволено пациентите да получават отворено сорафениб.

Пациентите са били включени в проучването, ако са имали прогресия в рамките на 14 месеца от включването и са имали DTC, рефрактерен на радиоактивен йод (РАЙ). Рефрактерен на РАЙ DTC се дефинира като наличие на лезия, която не каптира йод при РАЙ-скан, или получаваща кумулативна РАЙ $\geq 22,2$ GBq, или показващ прогресия след лечение с РАЙ в рамките на 16 месеца от включването в проучването или след два курса на лечение с РАЙ в рамките на 16 месеца.

Изходните демографски и пациентски характеристики са били добре балансирани за двете терапевтични групи. Метастази са били налични в белите дробове при 86%, в лимфни възли при 51% и в костите при 27% от пациентите. Медианата на приложената кумулативна доза радиоактивен йод преди включването в проучването е била приблизително 14,8 GBq. Повечето от пациентите са били с папиларен карцином (56,8%), последван от фоликуларен (25,4%) и слабо диференциран карцином (9,6%).

Медианата на времето на PFS е била 10,8 месеца в групата със сорафениб, в сравнение с 5,8 месеца в групата с плацебо. (HR = 0,587; 95% доверителен интервал (CI): 0,454; 0,758; едностранно $p<0,0001$). Ефектът на сорафениб върху PFS е бил стабилен независимо от географското разположение, възраст над или под 60 години, пол, хистологичен подтип, и присъствие или отсъствие на костни метастази.

В общия анализ на преживяемостта, проведен 9 месеца след преустановяване събирането на данни за финален анализ на PFS, не се установява статически значима разлика в общата преживяемост между групите на различно лечение (HR=0,884; 95% CI: 0,633; 1,236, едностранно p стойност 0,236). При рамото на сорафениб не е достигната медианата на OS, докато при плацебо рамото е 36,5 месеца. Сто петдесет и седем (75%) от пациентите, рандомизирани да получават плацебо и 61 от пациенти (30%), рандомизирани да получават сорафениб, са получавали отворено сорафениб.

Средната продължителност на лечението в двойнослепия период е била 46 седмици (интервал 0,3-135) при пациентите, приемащи сорафениб, и 28 седмици (интервал 1,7-132) при пациентите, приемащи плацебо.

Не е наблюдаван пълен отговор (CR) съгласно RECIST. Общата честота на отговор (CR + частичен

отговор (PR) на едно независимо радиологично оценяване е било по-високо в групата на лечение със сорафениб (24 пациенти, 12,2%), в сравнение с групата на плацебо (1 пациент, 0,5%), едностранно $p < 0,0001$. Медианата на продължителността на отговора е 309 дни (95% CI: 226-505 дни) при пациентите на лечение със сорафениб, които са имали ЧО.

Един post-hoc анализ на подгрупите в зависимост от максималния размер на тумора показва ефект от лечението по отношение на PFS в полза на сорафениб спрямо плацебо за пациенти с максимален размер на тумора от 1,5 cm или по-голям (HR 0,54 (95%CI:0,41 - 0,71)), докато при пациентите с максимален размер на тумора под 1,5 cm се съобщава за числено по-слаб ефект (HR 0,87 (0,40-1,89)).

Един post-hoc анализ на подгрупите в зависимост от симптомите на тироиден карцином в началото на лечението, показва ефект от лечението по отношение на PFS в полза на сорафениб спрямо плацебо, както при симптоматични, така и при асимптоматични пациенти. HR на преживяемост без прогресия е 0,39 (95% CI: 0,21 - 0,72) при пациенти със симптоми в началото на лечението и 0,60 (95% CI:0,45 - 0,81) при пациенти без симптоми в началото на лечението.

Удължаване на QT интервала

В клинично фармакологично изпитване са документирани измерванията на QT/QTc при 31 пациенти на изходно ниво (преди лечение) и след лечението. След един 28-дневен цикъл на лечение, в момента на максимална концентрация на сорафениб, QTcB е удължен с 4 ± 19 msec и QTcF с 9 ± 18 msec в сравнение с изходно ниво на плацебо лечение. По време на ЕКГ мониторинга нито един участник не показва QTcB или QTcF > 500 msec след лечението (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ сорафениб във всички подгрупи на педиатричната популация при бъбречен карцином и карцином на бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, медуларен бъбречен карцином и рабдоиден тумор на бъбреците), и чернодробен карцином, и карцином на интрахепаталните жлъчни пътища (с изключение на хепатобластом) и диференциран карцином на щитовидната жлеза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След приложение на сорафениб таблетки, средната относителна бионаличност е 38-49%, когато се сравнява с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност не е известна. След перорално приложение, сорафениб достига пикови плазмени концентрации приблизително до 3 часа. Когато се прилага след консумация на храна със богато съдържание на мазнини, абсорбцията на сорафениб е редуцирана с 30% в сравнение с приложението на гладно. Стойностите на C_{max} и AUC се повишават непропорционално при дози по-високи от 400 mg два пъти дневно. Свързването на сорафениб с плазмените протеини е 99,5% *in vitro*. Многократното приложение на сорафениб за 7 дни води до 2,5 – 7-кратно кумулиране в сравнение с приложение на еднократна доза. Стационарните плазмени концентрации на сорафениб се постигат до 7 дни, с пиково до минимално отношение на средните концентрации по-малко от 2.

Равновесните концентрации на сорафениб, приложен по 400 mg два пъти дневно, са оценени при пациенти с DTC, RCC и HCC. Най-висока средна концентрация се наблюдава

при пациенти с DTC (приблизително два пъти по-висока от тази, наблюдавана при пациенти с RCC и HCC), въпреки че при всички видове тумори вариабилността е била висока. Причината за повишената концентрация при пациенти с DTC не е известна.

Биотрансформация и елиминиране

Елиминационният полуживот на сорафениб е приблизително 25-48 часа. сорафениб се метаболизира предимно в черния дроб и е подложен на окислителен метаболизъм, медиран посредством цитохром CYP 3A4, както и глюкурониране, посредством UGT1A9. Конюгираните съединения на сорафениб могат да бъдат разцепени в стомашно-чревния тракт от активността на бактериална глюкуронидаза, позволяваща реабсорбцията на неконюгираното активно вещество. Доказано е, че едновременното прилагане на неомидин пречи на този процес, намалявайки средната бионаличност на сорафениб с 54%.

Сорафениб е приблизително 70-85% от циркулиращи вещества в плазмата при стационарно състояние. Идентифицирани са 8 метаболита на сорафениб, 5 от които се откриват в плазмата. Главният циркулиращ метаболит на сорафениб в плазмата, пиридин оксид, показва *in vitro* активност, подобна на тази на сорафениб. Този метаболит представлява приблизително 9-16% от циркулиращи вещества в стационарно състояние.

След перорално приложение на доза 100 mg разтвор сорафениб, 96% от дозата се възстановява в рамките на 14 дни, 77% от дозата се екскретира в изпражненията и 19% се екскретира в урината като глюкуронирани метаболити. Непромененият сорафениб, който представлява 51% от дозата, е установен в изпражненията и не се установява в урината, което показва, че билиарната екскреция на непромененото активно вещество може да допринесе за елиминирането на сорафениб.

Фармакокинетика при специални популации

Анализът на демографските данни показва, че няма връзка между фармакокинетиката и възрастта (до 65 годишна възраст), пола или телесното тегло.

Педиатрична популация

Не са проведени проучвания върху фармакокинетиката на сорафениб при педиатрични пациенти.

Раса

Няма клинично значими различия във фармакокинетиките при кавказка и азиатска популация.

Бъбречно увреждане

В 4 клинични проучвания фаза I, стационарната експозиция е подобна при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане в сравнение с експозицията при пациенти с нормална бъбречна функция. При клинично фармакологично проучване (еднократна доза от 400 mg сорафениб) не е наблюдавана връзка между експозицията на сорафениб и бъбречната функция при лица с нормална бъбречна функция, леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма данни за пациентите, които се нуждаят от диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с хепатоцелуларен карцином (HCC) с Child-Pugh A или B (леко до умерено) чернодробно увреждане стойностите на експозицията са сравними и са в границите на експозициите, наблюдавани при пациенти без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката

(РК) на сорафениб при пациенти с Child-Pugh A или B без НСС е подобна на РК при здрави доброволци. Няма данни при пациенти с Child-Pugh C (тежко) чернодробно увреждане. Сорафениб се елиминира предимно чрез черния дроб и експозицията може да бъде повишена при тази група пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на сорафениб е оценен при мишки, плъхове, кучета и зайци.

Проучванията за токсичност разкриват промени (дегенерационни и регенерационни) в различни органи при експозиция по-ниска от очакваната (въз основа на сравняване на AUC).

След многократно приложение при млади и подрастващи кучета са наблюдавани ефекти върху костите и зъбите при приложение на по-ниски дози. Промените се състоят във неправилно уплътняване на феморалната растежна плочка, хипоцелуларен костен мозък, непосредствено до увредената растежна плочка и увреждане на състава на дентина. Подобни ефекти не са наблюдавани при възрастни кучета.

Проведена е стандартна програма от проучвания върху генотоксичността и са получени положителни резултати, като повишаване на честотата на структурни хромозомни аберации при *in vitro* клетъчна линия от бозайник (яйчник от китайски хамстер) за кластогенност при присъствието на метаболитно активиране. Сорафениб не е генотоксичен в тест на Еймс или в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Един междинен продукт от производствения процес, който присъства в крайната активна субстанция (< 0,15 %), е бил положителен за мутагенност в *in vitro* бактериално клетъчно изследване (Ames test). Освен това, партидата сорафениб, изследвана със стандартен генотоксичен тест, включва 0,34 % PAPE. Не са проведени проучвания за карциногенност със сорафениб.

Не са проведени специфични проучвания със сорафениб при животни, за да се оцени ефекта върху фертилитета. Нежелан ефект върху мъжкия и женски фертилитет може да се очаква, тъй като при проучвания за хронична токсичност са установени промени в репродуктивните органи на животните от двата пола, при дозировка по-ниска от клиничната доза (въз основа на AUC). Типичните промени се състоят от симптоми на дегенерация и забавяне на развитието на тестисите, епидидима, простата и семенните каналчета на плъхове. Женските плъхове показват централна некроза на корпус лутеум и спиране на развитието на фоликулите на яйчниците. Кучетата показват тубуларна дегенерация на тестисите и олигоспермия.

Сорафениб е ембриотоксичен и тератогенен, когато се прилага на плъхове и зайци с експозиция на дози, по-ниски от клиничните. Наблюдаваните ефекти включват намаляване телесното тегло на майката и плода, повишена честота на резорбция на зародиша и повишен брой на външни и органни малформации.

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че sorafenib tosylate има потенциал да бъде устойчив, биоакмулиращ и токсичен за околната среда. Информация относно оценка на риска за околната среда е налична в EPAR на този лекарствен продукт (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий,

Целулоза, микрокристална,

Хипромелоза,
Натриев лаурилсулфат,
Магнizieв стеарат.

Таблетна обвивка:

Хипромелоза (E464),
Макрогол ((E1521),
Титанов диоксид (E171),
Железен оксид червен (E172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий-алуминий перфорирани еднодозови блистери в опаковка с 112 x 1 филмирани таблетки в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт би могъл да представлява потенциален риск за околната среда. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1696/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 ноември 2022 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
ul. Lutomska 50
95-200, Pabianice
Полша

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сорафениб Accord 200 mg филмирани таблетки
сорафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg сорафениб (тозилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 x 1 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1696/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Сорафениб Accord #200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сорафениб Accord 200 mg таблетки

сорафениб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Сорафениб Accord 200 mg филмирани таблетки сорафениб (sorafenib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Сорафениб Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сорафениб Accord
3. Как да приемате Сорафениб Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Сорафениб Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Сорафениб Accord и за какво се използва

Сорафениб Accord се използва за лечение на рак на черния дроб (хепатоцелуларен карцином).

Сорафениб Accord се използва също и за лечение на рак на бъбреците (напреднал бъбречно-клетъчен карцином) в напреднал стадий, когато стандартното лечение не е помогнало да спре Вашето заболяване или се счита за неподходящо.

Сорафениб Accord се използва за лечение на карцином на щитовидната жлеза (диференциран карцином на щитовидната жлеза).

Сорафениб Accord е т.нар. *мултикиназен* инхибитор. Той действа като забавя скоростта на растеж на раковите клетки и прекратява кръвоснабдяването, което поддържа растежа на раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Сорафениб Accord

Не приемайте Сорафениб Accord:

- Ако сте алергични към сорафениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Сорафениб Accord.

Обърнете специално внимание при употребата на Сорафениб Accord

- **Ако имате кожни проблеми.** Сорафениб Accord може да причини обриви и кожни реакции, особено по ръцете и краката. Те обикновено могат да се лекуват от Вашия лекар. В противен случай Вашият лекар може да прекъсне лечението или да спре лечението.
- **Ако имате високо кръвно налягане.** Сорафениб Accord може да повиши Вашето кръвно налягане, затова Вашият лекар ще го проследява и може да Ви предпише лекарство за лечение на високо кръвно налягане.

- **Ако имате или сте имали аневризма** (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) **или разкъсване на стена на кръвоносен съд.**
- **Ако имате диабет.** Нивата на кръвната захар при пациенти с диабет трябва да се проверяват редовно, за да се прецени дали дозата на антидиабетното лекарство трябва да бъде коригирана, за да се сведе до минимум рискът от ниска кръвна захар.
- **Ако имате никакви проблеми с кръвосъсирването или ако приемате варфарин или фенпрокумон.** Лечението с Сорафениб Accord може да доведе до по-висок риск от кървене. Ако приемате варфарин или фенпрокумон, който разрежда кръвта, за да не се образуват съсиреци, може да има по-голям риск от кръвоизлив.
- **Ако получите болка в гърдите или сърдечни проблеми.** Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението или да го спре.
- **Ако имате сърдечно нарушение** като нарушение на проводимостта, наречено „удължаване на QT интервала”.
- **Ако Ви предстои операция или скоро сте имали операция.** Сорафениб Accord може да повлияе заздравянето на Вашите рани. Вашето лечение с Сорафениб Accord ще се прекъсне, ако ще ви оперират. Вашият лекар ще реши, кога да започне отново лечението с Сорафениб Accord.
- **Ако приемате иринотекан или Ви се прилага доцетаксел,** които са също лекарства за рак. Сорафениб Accord може да засили ефектите на лекарствата особено техните нежелани реакции.
- **Ако приемате неомицин или други антибиотици.** Ефектът на Сорафениб Accord може да бъде намален.
- **Ако имате тежко чернодробно увреждане.** Вие може да развиете по-тежки нежелани реакции, когато вземате това лекарство.
- **Ако имате влошена бъбречна функция.** Вашият лекар ще следи баланса на течности и електролити в организма Ви.
- **Фертилитет.** Сорафениб Accord може да намали фертилитета и при двата пола. Ако сте засегнати, говорете с Вашия лекар.
- **Стомашната или чревната стена може да се пробие** (*стомашно-чревна перфорация*) по време на лечението (вижте точка 4: Възможни нежелани реакции). В този случай Вашият лекар ще преустанови лечението.
- **Ако имате рак на щитовидната жлеза.** Вашият лекар ще проследява нивата на калция и на щитовидните хормони в кръвта Ви.
- **Ако получите следните симптоми, незабавно се свържете с Вашия лекар, тъй като може да се касае за животозастрашаващо заболяване:** гадене, задух, неравномерен пулс, мускулни крампи, припадъци, помътняване на урината и умора. Причина за тях може да са група метаболитни усложнения, които могат да се появят по време на лечението на рак, поради образуването на продукти от разпада на умиращи ракови клетки (синдром на туморен лизис (TLS)), и могат да доведат до промени в бъбречната функция и остра бъбречна недостатъчност (вижте също точка 4: Възможни нежелани реакции).

Кажете на Вашия лекар, ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас. Може да се нуждаете от лечение или Вашият лекар може да промени дозата Ви Сорафениб Accord, или да спре лечението (вижте също точка 4: Възможни нежелани реакции).

Деца и юноши

Не са провеждани изпитвания със сорафениб при деца и юноши.

Други лекарства и Сорафениб Accord r

Някои лекарства могат да повлияят Сорафениб Accord или да бъдат повлияни от него. Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства:

- Рифампицин, неомицин или други лекарства, използвани за лечение на инфекции (**антибиотици**)
- Жълт кантарион, растителен продукт за лечение на **депресия**,

- Фенитоин, карбамазепин или фенobarбитал, лекарства за лечение на **епилепсия** и други заболявания,
- Дексаметазон, **кортикостероид**, използван при различни заболявания,
- Варфарин или фенпрокумон, антикоагуланти, използвани за **предпазване от образуване на тромби**,
- Доксорубицин, капецитабин, доцетаксел, паклитаксел или иринотекан, които са **лекарства за лечение на рак**,
- Дигоксин, лекарство за лека до умерена **сърдечна недостатъчност**.

Бременност и кърмене

Избягвайте да забременявате, когато се лекувате със Сорафениб Accord. Ако е вероятно да забременеете, използвайте подходяща контрацепция по време на лечение. Ако забременеете, докато се лекувате със Сорафениб Accord, веднага информирайте Вашия лекар, който ще реши дали да продължи лечението.

Не трябва да кърмите Вашето бебе по време на лечението със Сорафениб Accord, тъй като това лекарство може да повлияе растежа и развитието на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Няма данни, че Сорафениб Accord ще повлияе способността за шофиране или работа с машини.

Сорафениб Accord съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Сорафениб Accord

Препоръчителната доза Сорафениб Accord за възрастни е 2 x 200 mg таблетки, два пъти дневно.

Това е еквивалентно на дневна доза от 800 mg или четири таблетки дневно.

Приемайте Сорафениб Accord таблетки с чаша вода, на гладно или с храна с малко или умерено съдържание на мазнини. Не приемайте това лекарство с храна богата на мазнини, тъй като това може да намали ефекта на Сорафениб Accord. Ако възнамерявате да се храните с храна, богата на мазнини, вземете таблетките най-малко 1 час преди или 2 часа след храна.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Важно е да приемате това лекарство по едно и също време всеки ден, така че в кръвообращението да има постоянно количество.

Обикновено Вие ще вземате това лекарство, колкото е необходимо, докато получите благоприятно клинично повлияване и нямате сериозни нежелани реакции.

Ако сте приели повече от необходимата доза Сорафениб Accord

Информирайте Вашия лекар веднага, ако сте приели повече от предписаната доза. Приемането на по-висока доза Сорафениб Accord прави по-вероятни нежеланите реакции или по-тежки особено диария и кожни реакции. Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на това лекарство.

Ако сте пропуснали да приемете Сорафениб Accord

Ако сте пропуснали доза я приемете колкото е възможно по-скоро след като сте си спомнили. Ако приближава времето за следващата доза, забравете пропуснатата и

продължете както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата индивидуална доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Това лекарство може да повлияе на резултатите на някои кръвни тестове.

Много чести нежелани реакции: (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария
- гадене
- чувство на слабост или умора
- болка (включва болка в устата, корема, главоболие, костите, туморна болка)
- косопад (*алопеция*)
- зачервяване или болезнени длани или стъпала (*кожна реакция ръка-крак*)
- сърбеж или обрив
- повръщане
- кръвоизлив (включително кръвоизлив в мозъка, чревната стена и дихателния тракт; *кървоизлив*)
- високо кръвно налягане или повишаване на кръвното налягане (*хипертония*)
- инфекции
- загуба на апетит (*анорексия*)
- запек
- болки в ставите (*артралгия*)
- висока температура
- загуба на телло
- суха кожа.

Чести нежелани реакции: (може да засегнат до 1 на 10 пациенти)

- грипоподобна болест
- стомашно разстройство (*диспепсия*)
- затруднено гълтане (*дисфагия*)
- възпалена или суха уста, болезнен език (*стоматит и възпаление на лигавиците*)
- ниски нива на калций в кръвта (*хипокалциемия*)
- ниски нива на калий в кръвта (*хипокалиемия*)
- ниско ниво на кръвната захар (*хипогликемия*)
- болки в мускулите (*миалгия*)
- нарушена чувствителност на пръстите на ръцете и краката, включително мравучкане или вцепененост (*периферна сензорна невропатия*)
- депресия
- проблеми с ерекцията (*импотентност*)
- промяна в гласа (*дисфония*)
- акне
- възпалена, суха кожа или белеща се кожа (*дерматит, десквамация на кожата*)
- сърдечна недостатъчност
- сърдечен удар (*миокарден инфаркт*) или гръдна болка
- шум в ушите
- бъбречна недостатъчност
- необичайно високи нива на протеини в урината (*протеинурия*)
- обща слабост или загуба на сила (*астения*)
- спадане на броя на белите кръвни клетки (*левкопения и неутропения*)
- спадане на броя на червените кръвни клетки (*анемия*)
- нисък брой на тромбоцитите в кръвта (*тромбоцитопения*)
- възпаление на космените фоликули (*фоликулит*)

- намалена функция на щитовидната жлеза (*хипотиреоидизъм*)
- ниски нива на натрий в кръвта (*хипонатриемия*)
- нарушаване на вкусовите усещания (*дисгеузия*)
- зачервяване на лицето и често на други области на кожата (*флаш*)
- хрема (*ринорея*)
- киселини (*гастро-езофагеална рефлуксна болест*)
- рак на кожата (*кератоакантома/плоскоклетъчен карцином на кожата*)
- задебеляване на външния слой на кожата (*хиперкератоза*)
- внезапно, неволево свиване на мускули (*мускулни спазми*)

Нечести нежелани реакции: (може да засегнат до 1 на 100 пациенти)

- възпалена стомашна лигавица (*гастрит*)
- болка в корема, причинена от панкреатит, възпаление на жлъчния мехур и/или жлъчните канали
- пожълтяване на кожата или очите (*жълтеница*), причинена от високи нива на жлъчни пигменти (*хипербилирубинемия*)
- алергични реакции (включително кожни реакции и копривна треска)
- дехидратация
- увеличение на млечните жлези (*гинекомастия*)
- затруднено дишане (*белодробно заболяване*)
- екзема
- повишена активност на щитовидната жлеза (*хипертиреоидизъм*)
- множествени кожни обриви (*еритема мултиформе*)
- необичайно високо кръвно налягане
- ерозии на чревната стена (*стомашно-чревни перфорации*)
- обратим оток на тилната част на мозъка, която може да бъде свързана с главоболие, увредено съзнание, припадъци и зрителни симптоми, включително загуба на зрението (*обратима задна левкоенцефалопатия*)
- доброкачествено локализирано кожно образуване (*кератоакантома*)/кожен карцином внезапна тежка алергична реакция (*анафилактична реакция*)

Редки нежелани реакции:

може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти

- алергична реакция с подуване на кожата (напр. лице, език), което може да предизвика затруднение при дишане или преглъщане (*ангиоедем*)
- нарушен сърдечен ритъм (*удължаване на QT*)
- възпаление на черния дроб, което може да доведе до гадене, повръщане, коремна болка и жълтеница (*лекарствоиндуциран хепатит*)
- обрив, подобен на слънчево изгаряне, който може да се появи върху кожа, която е била излагана на лъчетерапия, и може да е тежък (*обрив, подобен на лъчев дерматит*)
- сериозни реакции на кожата и/или лигавиците, които могат да включват болезнени мехури и треска, включително отлепване на кожата на големи участъци (*синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза*)
- патологично разрушаване на мускулите, което може да доведе до проблеми с бъбреците (*рабдомиолиза*)
- увреждане на бъбреците, в резултат на което те пропускат големи количества протеин (*нефротичен синдром*)
- възпаление на съдовете на кожата, което може да доведе до обрив (*левкоцитокластичен васкулит*).

Нежелани реакции с неизвестна честота:

от наличните данни не може да бъде направена оценка

- нарушена функция на мозъка, която може да бъде свързана напр. със сънливост, промени в поведението или объркване (*енцефалопатия*)
- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (*аневризми и артериални дисекции*).

- гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни крампи, припадъци, помътняване на урината и умора (*синдром на туморен лизис (TLS)*) (вижте точка 2).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Сорафениб Accord

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:” и на всеки блистер след “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Сорафениб Accord

- **Активно вещество:** сорафениб. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg сорафениб (като тозилат).
- Други съставки:

Ядро на таблетката: кроскармелоза натрий, целулоза, микрокристална, хипромелоза, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат. Вижте точка 2 „Сорафениб Accord съдържа натрий“.

Филмово покритие: хипромелоза (E464), макрогол (E1521), титанов диоксид (E171), железен оксид червен (E172).

Как изглежда Сорафениб Accord и какво съдържа опаковката

Сорафениб Accord 200 mg филмирани таблетки са червени, кръгли, със скосени ръбове, 12,0 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение "H1" от едната страна и гладки от другата страна.

Алуминий-алуминий перфорирани еднодозови блистери в опаковка с 112 x 1 филмирани таблетки в картонена кутия

Притежател на разрешението за употреба

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a Planta

08039 Barcelona

Испания

Производител

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Малта

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

EL
Win Medica A.E.
Тел: +30 210 7488 821

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.