

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sorafenib Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg σοραφενίμπη (ως tosilate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κόκκινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, με λοξοσημμένα άκρα, διαμέτρου 12,0 mm, χαραγμένα με «H1» στην μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το Sorafenib Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (βλέπε παράγραφο 5.1).

Καρκίνωμα νεφρών

Το Sorafenib Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία βασισμένη σε άλφα-ιντερφερόνη ή ιντερλευκίνη -2 ή θεωρούνται ακατάλληλοι να λάβουν τέτοια θεραπεία.

Διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Το Sorafenib Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με προοδευτικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, διαφοροποιημένο (θηλώδες/θυλακιώδες/κυττάρων Hürthle) καρκίνωμα του θυρεοειδούς, ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Sorafenib Accord θα πρέπει να επιβλέπεται από γιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Sorafenib Accord στους ενήλικες είναι 400 mg σοραφενίμπη (δύο δισκία των 200 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμα με ολική ημερήσια δόση 800 mg).

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο εξακολουθεί να παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να επισυμβεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Προσαρμογές δοσολογίας

Η αντιμετώπιση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με σοραφενίμπη.

Όταν είναι αναγκαία η μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) και του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (RCC), η δόση του Sorafenib Accord θα πρέπει να μειωθεί σε δύο δισκία των 200 mg σοραφενίμπη εφάπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.4).

Όταν είναι αναγκαία η μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς (DTC), η δόση του Sorafenib Accord θα πρέπει να μειωθεί σε 600 mg σοραφενίμπης ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις (δύο δισκία των 200 mg και ένα δισκίο των 200 mg σε απόσταση δώδεκα ωρών).

Εάν είναι απαραίτητη περαιτέρω μείωση της δόσης, το Sorafenib Accord μπορεί να μειωθεί σε 400 mg σοραφενίμπης ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις (δύο δισκία των 200 mg σε απόσταση δώδεκα ωρών), και εάν είναι απαραίτητο μπορεί να μειωθεί περαιτέρω σε ένα δισκίο των 200 mg εφάπαξ ημερησίως. Μετά τη βελτίωση των μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Sorafenib Accord μπορεί να αυξηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sorafenib Accord σε παιδιά και εφήβους ηλικίας <18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (ασθενείς άνω των 65 χρόνων).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Συνιστάται η παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών στους ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με Child Pugh A ή B (ήπια έως μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με Child Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συστήνεται η χορήγηση της σοραφενίμπης χωρίς φαγητό ή με ένα γεύμα χαμηλής ή μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά. Εάν ο ασθενής πρόκειται να λάβει ένα υψηλό σε λιπαρά γεύμα, τα δισκία sorafenib θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δερματολογικές τοξικότητες

Δερματικές αντιδράσεις χεριού ποδιού (παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία) και εξάνθημα αντιπροσωπεύουν τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη σοραφενίμπη. Το εξάνθημα και οι δερματικές αντιδράσεις χεριού ποδιού είναι συνήθως CTC (Common Toxicity Criteria) Βαθμός 1 και 2 και γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων της θεραπείας με τη σοραφενίμπη. Ο χειρισμός των δερματολογικών τοξικοτήτων μπορεί να περιλαμβάνει τοπικές θεραπείες συμπτωματικής ανακούφισης, προσωρινή διακοπή τη θεραπείας και/ή αναπροσαρμογή της δόσης της σοραφενίμπης ή σε σοβαρές ή εμμένουσες καταστάσεις, μόνιμη διακοπή της σοραφενίμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπέρταση

Μια αυξημένη επίπτωση υπέρτασης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που θεραπεύονται με σοραφενίμπη. Η υπέρταση ήταν συνήθως ήπια έως μέτρια, συνέβη νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ήταν δεκτική στο χειρισμό με την κλασική αντιυπερτασική θεραπεία. Η αρτηριακή πίεση του αίματος θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά και να αντιμετωπίζεται, εάν απαιτείται, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική. Σε περιπτώσεις σοβαρής ή εμμένουσας υπέρτασης ή υπερτασικής κρίσης παρά τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής της σοραφενίμπης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Sorafenib Accord σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Υπογλυκαιμία

Κατά διάρκεια της θεραπείας με τη σοραφενίμπη έχουν αναφερθεί μειώσεις στη γλυκόζη στο αίμα, οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις ήταν κλινικά συμπτωματικές και απαιτούσαν νοσηλεία. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής υπογλυκαιμίας, το sorafenib θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά ώστε να αξιολογηθεί εάν η δόση του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να προσαρμοστεί.

Αιμορραγία

Μπορεί να υπάρξει ένας αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μετά τη χορήγηση της σοραφενίμπης. Εάν κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο καθιστά αναγκαία την ιατρική παρέμβαση, συνιστάται να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής της σοραφενίμπης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Καρδιακή ισχαιμία και/ή έμφραγμα

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (μελέτη 1, βλ. παράγραφο 5.1) η επίπτωση συμβαμάτων καρδιακής ισχαιμίας / εμφράγματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υψηλότερα στην ομάδα της σοραφενίμπης (4,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,4%). Στη μελέτη 3 (βλ. παράγραφο 5.1), η επίπτωση συμβαμάτων καρδιακής ισχαιμίας / εμφράγματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,7% στους ασθενείς που λάμβαναν σοραφενίμπη σε σύγκριση με το 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ασθενείς με ασταθή στεφανιαία νόσο ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής της σοραφενίμπης σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή ισχαιμία και/ή έμφραγμα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Έχει αποδειχθεί ότι η σοραφενίμη επιμηκώνει το διάστημα QT/QTc (βλέπε παράγραφο 5.1), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες. Η σοραφενίμη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν επιμήκυνση του διαστήματος QTc, όπως ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT, ασθενείς υπό θεραπεία με υψηλή αθροιστική δόση ανθρακυκλίνη, ασθενείς που λαμβάνουν ορισμένα αντι-αρρυθμικά φάρμακα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε επιμήκυνση του διαστήματος QT, καθώς επίσης και σε αυτούς που έχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαμία ή υπομαγνησισαιμία. Όταν χρησιμοποιείται η σοραφενίμη σε αυτούς τους ασθενείς, περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηλεκτροκαρδιογραφήματα και ηλεκτρολύτες (μαγνήσιο, κάλιο, ασβέστιο) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ένα όχι συχνό σύμβαμα και έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λαμβάνουν η σοραφενίμη. Σε κάποιες περιπτώσεις αυτό δεν συσχετίστηκε με έκδηλο ενδοκοιλιακό όγκο. Η θεραπεία με η σοραφενίμη θα πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Περιστατικά TLS, ορισμένα εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα, αναφέρθηκαν στο πλαίσιο της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά σε ασθενείς υπό θεραπεία με σοραφενίμη. Στους παράγοντες κινδύνου για TLS περιλαμβάνονται το υψηλό φορτίο όγκου, η προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ολιγουρία, η αφυδάτωση, η υπόταση και τα όξινα ούρα. Οι εν λόγω ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν άμεσα θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής ενυδάτωσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με Child Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Αφού η σοραφενίμη απομακρύνεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού, η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συγχορήγηση με βαρφαρίνη

Ασυνήθη αιμορραγικά επεισόδια ή αυξήσεις της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) έχουν αναφερθεί σε κάποιους που λαμβάνουν βαρφαρίνη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με σοραφενίμη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βαρφαρίνη ή phenprocoumon θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης, το INR ή κλινικά αιμορραγικά επεισόδια (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την επίδραση της σοραφενίμη στην επούλωση τραυμάτων. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με σοραφενίμη, για προληπτικούς λόγους, σε ασθενείς που υπόκεινται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη αναφορικά με το χρόνο επανέναρξης της θεραπείας μετά από μεγάλη χειρουργική επέμβαση. Επομένως, η απόφαση να ξαναρχίσει η θεραπεία με σοραφενίμη μετά από μια μεγάλη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική αξιολόγηση της επαρκούς επούλωσης του τραύματος.

Ηλικιωμένοι

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται η σοραφενίμπη με ουσίες που μεταβολίζονται/απεκκρίνονται κυρίως μέσω των οδών του UGT1A1 (π.χ. ιρινοτεκάνη) ή UGT1A9 (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν η σοραφενίμπη συγχωρηγείται με δοσηταξέλη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση της νεομυκίνης ή άλλων αντιβιοτικών, τα οποία προκαλούν μείζονες οικολογικές διαταραχές στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα, μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της σοραφενίμπης (βλέπε παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων της σοραφενίμπης στο πλάσμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας με αντιβιοτικά.

Υψηλότερη θνησιμότητα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνωμα του πνεύμονα που έλαβαν θεραπεία με τη σοραφενίμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα. Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που παρακολουθούσαν ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, στην υποομάδα των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνωμα του πνεύμονα στους οποίους χορηγήθηκε σοραφενίμπη ως πρόσθετη θεραπεία στο σχήμα πακλιταξέλη/καρβοπλατίνη, το HR για την συνολική επιβίωση βρέθηκε να είναι 1,81 (95% CI 1,19, 2,74) και αντίστοιχα ως πρόσθετη θεραπεία στο σχήμα γεμισιταβίνη/σιςπλατίνη 1,22 (95% CI 0,82, 1,80). Δεν επικράτησε καμία συγκεκριμένη αιτία θανάτου, αλλά παρατηρήθηκαν υψηλότερη συχνότητα αναπνευστικής ανεπάρκειας, αιμορραγίες και λοιμώξεις ως ανεπιθύμητες ενέργειες, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη ως πρόσθετη θεραπεία σε χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα.

Προειδοποιήσεις ειδικές για τη νόσο

Διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γιατροί συνιστάται να αξιολογούν την πρόγνωση στον εκάστοτε ασθενή λαμβάνοντας υπόψη το μέγιστο μέγεθος της βλάβης (βλ. παράγραφο 5.1), τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο (βλ. παράγραφο 5.1) και το ρυθμό εξέλιξης.

Η αντιμετώπιση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με σοραφενίμπη. Στη μελέτη 5 (βλ. παράγραφο 5.1), 37% των ατόμων είχαν διακοπή της δόσης και 35% είχαν μείωση της δόσης ήδη στον κύκλο 1 της θεραπείας με σοραφενίμπη.

Οι μειώσεις της δόσης ήταν μόνο μερικώς επιτυχείς στην ανακούφιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως εκ τούτου, συνιστώνται επαναλαμβανόμενες αξιολογήσεις του οφέλους και του κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη την αντικαρκινική δραστηριότητα και την ανεκτικότητα.

Αιμορραγία στο DTC

Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου αιμορραγίας, η τραχειακή, βρογχική και οισοφαγική διήθηση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με εντοπισμένη θεραπεία πριν από τη χορήγηση της σοραφενίμπης σε ασθενείς με DTC.

Υπασβεσταιμία στο DTC

Κατά τη χρήση της σοραφενίμπης σε ασθενείς με DTC, συνιστάται στενή παρακολούθηση του επιπέδου του ασβεστίου στο αίμα. Στις κλινικές δοκιμές, η υπασβεσταιμία ήταν πιο συχνή και πιο σοβαρή σε ασθενείς με DTC, ιδίως με ιστορικό υποπαραθυρεοειδισμού, σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνωμα νεφρών ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Υπασβεσταιμία βαθμού 3 και 4 εμφανίστηκε στο 6,8% και στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη με DTC (βλ. παράγραφο 4.8).

Η σοβαρή υπασβεσταιμία θα πρέπει να διορθώνεται προκειμένου να προλαμβάνονται επιπλοκές όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT ή torsade de pointes (βλ. παράγραφο για την επιμήκυνση QT).

Καταστολή της TSH στο DTC

Στη μελέτη 5 (βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της TSH πάνω από 0,5 mU/l σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη. Κατά τη χρήση της σοραφενίμπης σε ασθενείς με DTC, απαιτείται στενή παρακολούθηση του επιπέδου της TSH.

Καρκίνωμα νεφρών

Ασθενείς υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με την προγνωστική ομάδα MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), δεν συμπεριλήφθηκαν στην κλινική μελέτη φάσης III για καρκίνωμα νεφρών (βλέπε μελέτη 1 στην παράγραφο 5.1), και δεν έχει αξιολογηθεί η αναλογία οφέλους-κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε “ελεύθερο νατρίου”.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων

Χορήγηση ριφαμπικίνης για 5 ημέρες πριν τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσεως σοραφενίμπης επέφερε κατά μέσο όρο 37% μείωση της AUC της σοραφενίμπης. Άλλοι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 και/ή της γλυκουρονιδίωσης (π.χ. *Hypericum perforatum* επίσης γνωστό ως St. John's wort, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και δεξαμεθαζόνη) μπορούν επίσης να αυξήσουν το μεταβολισμό της σοραφενίμπης και επομένως να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της σοραφενίμπης.

Αναστολείς CYP3A4

Η κετοконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 που χορηγήθηκε εφάπαξ ημερησίως για 7 ημέρες σε υγιείς άντρες εθελοντές, δεν επηρέασε τη μέση AUC μίας εφάπαξ δόσης 50 mg της σοραφενίμπης. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της σοραφενίμπης με τους αναστολείς CYP3A4 είναι απίθανες.

Υποστρώματα CYP2B6, CYP 2C8 και CYP2C9

Η σοραφενίμπη ανέστειλε *in vitro* τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9 με παρόμοια δραστηριότητα. Ωστόσο, σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες, ταυτόχρονη χορήγηση της σοραφενίμπης 400 mg δύο φορές ημερησίως με κυκλοφωσφαμίδη, έναν αναστολέα του CYP2B6 ή πακλιταξέλη, έναν αναστολέα του CYP2C8, δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική αναστολή. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σοραφενίμπη, στη συνιστώμενη δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως, μπορεί να μην είναι ένας *in vivo* αναστολέας του CYP2B6 ή του CYP2C8.

Επιπρόσθετα, ταυτόχρονη θεραπεία με σοραφενίμπη και βαρφαρίνη, ένα υπόστρωμα του CYP2C9, δεν είχε ως αποτέλεσμα μεταβολές στο μέσο PT-INR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (placebo). Συνεπώς, και ο κίνδυνος για κλινικά σχετική *in vivo* αναστολή του CYP2C9 από τη σοραφενίμπη μπορεί να αναμένεται να είναι χαμηλός. Ωστόσο, θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά το INR σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή phenprocoumon (βλέπε παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα CYP3A4, CYP2D6 και CYP2C19

Ταυτόχρονη χορήγηση της σοραφενίμπης με μιδαζολάμη, δεξτρομεθορφάνη ή ομεπραζόλη, τα οποία είναι υποστρώματα των κυτοχρωμάτων CYP3A4, CYP2D6 και CYP2C19, αντίστοιχα, δεν επηρέασε την έκθεση αυτών των παραγόντων. Αυτό υποδεικνύει ότι η σοραφενίμπη δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας αυτών των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επομένως, κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της σοραφενίμπης με τα υποστρώματα αυτών των ενζύμων είναι απίθανες.

Υποστρώματα UGT1A1 και UGT1A9

Η σοραφενίμπη ανέστειλε *in vitro* τη γλυκουρονιδίωση μέσω των UGT1A1 και UGT1A9. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Μελέτες *in vitro* της επαγωγής του ενζύμου CYP

Οι δραστηριότητες των CYP1A2 και CYP3A4 δεν επηρεάστηκαν μετά από αγωγή καλλιιεργειών ανθρώπινων ηπατοκυττάρων με σοραφενίμπη, υποδεικνύοντας ότι είναι απίθανο η σοραφενίμπη να είναι επαγωγέας των CYP1A2 και CYP3A4.

Υποστρώματα P-gp

Η σοραφενίμπη έχει δείξει να αναστέλλει *in vitro* την πρωτεΐνη μεταφορέα της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Αυξημένες συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-gp στο πλάσμα, όπως η διγοξίνη, δεν μπορούν να αποκλειστούν με ταυτόχρονη θεραπεία με σοραφενίμπη.

Συνδυασμός με άλλους αντι-νεοπλασματικούς παράγοντες

Σε κλινικές μελέτες, η σοραφενίμπη χορηγήθηκε με ποικιλία άλλων αντι-νεοπλασματικών παραγόντων στα συνήθη δοσολογικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων των γεμισιταβίνη, σισπλατίνη, οξαλιπλάτίνη, πακλιταξέλη, καρβοπλατίνη, καπεσιταβίνη, δοξορουβικήνη, ιρινοτεκάνη, δοσηταξέλη και κυκλοφωσφαμίδη. Η σοραφενίμπη δεν είχε καμία σχετική κλινική επίδραση στη φαρμακοκινητική της γεμισιταβίνης, της σισπλατίνης, της καρβοπλατίνης, της οξαλιπλάτίνης ή της κυκλοφωσφαμίδης.

Πακλιταξέλη/καρβοπλατίνη

Χορήγηση της πακλιταξέλης (225 mg/m²) και της καρβοπλατίνης (AUC=6) με σοραφενίμπη (≤ 400 mg δύο φορές ημερησίως), χορηγούμενο με ένα διάλειμμα 3 ημερών στη δοσολογία της σοραφενίμπης (δύο μέρες πριν και την ημέρα χορήγησης της πακλιταξέλης / της καρβοπλατίνης δεν είχε ως αποτέλεσμα σοβαρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της πακλιταξέλης).

Συγχορήγηση της πακλιταξέλης (225 mg/m², μία φορά κάθε 3 εβδομάδες) και της καρβοπλατίνης (AUC=6) με σοραφενίμπη (400 mg δύο φορές ημερησίως, χωρίς διάλειμμα στη δοσολογία της σοραφενίμπης) είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση 47% στην έκθεση της σοραφενίμπης, μία αύξηση 29% στην έκθεση της πακλιταξέλης και μία αύξηση 50% στην έκθεση του 6-OH πακλιταξέλης. Η φαρμακοκινητική της καρβοπλατίνης δεν επηρεάστηκε.

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγούνται η πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη με με ένα διάλειμμα 3 ημερών στη δοσολογία της σοραφενίμπης (δύο μέρες πριν και την ημέρα χορήγησης του πακλιταξέλης/καρβοπλατίνης). Η κλινική σημασία της αύξησης της έκθεσης της σοραφενίμπης και της πακλιταξέλης, με τη συγχορήγηση με σοραφενίμπη χωρίς διάλειμμα στη δοσολογία του, είναι άγνωστη.

Καπεσιταβίνη

Συγχορήγηση της καπεσιταβίνης (750-1050 mg/m² δύο φορές ημερησίως, Ημέρες 1-14 κάθε 21 ημέρες) και της σοραφενίμπης (200 ή 400 mg δύο φορές ημερησίως, συνεχής αδιάκοπη χορήγηση) δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μεταβολή στην έκθεση σε σοραφενίμπη, αλλά μία αύξηση 15-50% στην έκθεση σε καπεσιταβίνη και μία αύξηση 0-52% στην έκθεση σε 5-FU. Η κλινική σημασία αυτών των μικρών προς μέτριων αυξήσεων στην έκθεση της καπεσιταβίνης και του 5-FU, όταν συγχωρηγούνται με τη σοραφενίμπη, είναι άγνωστη.

Δοξορουβικίνη/Ιρινοτεκάνη

Ταυτόχρονη θεραπεία με σοραφενίμπη είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 21% στην AUC της δοξορουβικίνης. Όταν χορηγήθηκε με ιρινοτεκάνη, του οποίου ο ενεργός μεταβολίτης SN-38 μεταβολίζεται περαιτέρω από την οδό UGT1A1, υπήρχε μία 67-120% αύξηση στην AUC του SN-38 και μία αύξηση 26-42% στην AUC της ιρινοτεκάνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δοσηταξέλη

Όταν συγχωρηγήθηκε δοσηταξέλη (75 ή 100 mg/m² χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 21 ημέρες) με σοραφενίμπη (200 mg δύο φορές ημερησίως ή 400 mg δύο φορές ημερησίως χορηγήθηκαν στον κύκλο των 21 ημερών από την ημέρα 2 έως 19 με διακοπή 3 ημερών στη δοσολογία κατά τη χορήγηση της δοσηταξέλης) υπήρχε μια 36-80% αύξηση στην AUC της δοσηταξέλης και μία 16-32% αύξηση στη C_{max} της δοσηταξέλης. Προσοχή συνιστάται όταν η σοραφενίμπη συγχωρηγείται με δοσηταξέλη 1 (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συνδυασμός με άλλους παράγοντες

Νεομυκίνη

Συγχορήγηση της νεομυκίνης, ενός μη-συστηματικού αντιμικροβιακού παράγοντα, ο οποίος χρησιμοποιείται για την εξάλειψη της γαστρεντερικής χλωρίδας, παρεμποδίζει την εντεροπατική ανακύκλωση της σοραφενίμπης (βλέπε παράγραφο 5.2 Μεταβολισμός και απομάκρυνση) με αποτέλεσμα την μειωμένη έκθεση σε σοραφενίμπη. Σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι ήταν υπό θεραπεία με νεομυκίνη για 5 ημέρες, ο μέσος όρος έκθεσης σε σοραφενίμπη μειώθηκε κατά 54%. Επιδράσεις άλλων αντιβιοτικών δεν έχουν μελετηθεί, αλλά θα εξαρτώνται πιθανότατα από την ικανότητα τους να παρεμποδίζουν τους μικροοργανισμούς με δράση γλυκουρονιδάσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σοραφενίμπης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων δυσμορφιών (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε αρουραίους, η σοραφενίμπη και οι μεταβολίτες του έδειξαν ότι διαπερνούν τον πλακούντα και το sorafenib αναμένεται να προκαλέσει βλαβερές επιδράσεις στο έμβρυο. Η σοραφενίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο, μετά από προσεκτική εκτίμηση για τις ανάγκες της μητέρας και τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σοραφενίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε ζώα, η σοραφενίμπη και/ή οι μεταβολίτες του απεκκρίθηκαν στο γάλα. Λόγω του ότι η σοραφενίμπη θα μπορούσε να βλάψει την ανάπτυξη και εξέλιξη του βρέφους (βλέπε παράγραφο 5.3), οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια θεραπείας με σοραφενίμπη.

Γονιμότητα

Αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν περαιτέρω ότι η σοραφενίμπη μπορεί να επηρεάσει την αντρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η σοραφενίμπη επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου/ισχαιμία, γαστρεντερική διάτρηση, φαρμακευτική ηπατίτιδα, αιμορραγία και υπέρταση/υπερτασική κρίση.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, κόπωση, αλωπεκία, λοίμωξη, δερματική αντίδραση χεριού ποδιού (αντιστοιχεί σε σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας κατά MedDRA) και εξάνθημα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης, είναι καταχωρημένες παρακάτω στον πίνακα 1, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (κατά MedDRA) και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Μέσα στην κάθε ομάδα συχνότητας, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από ασθενείς σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές ή μέσω μετεγκριτικής χρήσης.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη	Θυλακίτιδα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφο- πενία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία Αναιμία Θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσο- ποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερ- ευαισθησίας (συμπε- ριλαμβα- νομένων δερματικών αντιδράσεων και κνίδωσης) Αναφυλα- κτική αντίδραση	Αγγειοοίδημα	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυ- ρεοειδισμός	Υπερθυ- ρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία Υποφωσφα- ταιμία	Υπασβε- στιαίμια Υποκαλιαιμία Υπονατριαίμια Υπογλυκαιμία	Αφυδάτωση		Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Δυσγευσία	Αναστρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφα- λοπάθεια*		Εγκεφαλοπάθει- α ^ο
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές			
Καρδιακές διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια* Ισχαιμία του μυοκαρδίου και έμφραγμα*		Επιμήκυνση του διαστήματος QT	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγί α (συμπερ. Γαστρε- ντερικής* αναπνευ- στικής οδού* και εγκε- φαλικής αιμορ- ραγίας*) Υπέρταση	Έξαψη	Υπερτασική κρίση		Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του Αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινορροια Δυσφωνία	Συμβάντα που μοιάζουν με τη διάμεση πνευμο- νοπάθεια* (πνευμο- νίτιδα, μετακτινική πνευμονίτιδα, οξεία αναπνευ- στική δυσχέρεια κτλ.)		
Διαταραχές του Γαστρεν- τερικού	Διάρροια Ναυτία Έμετος Δυσκοι- λιότητα	Στοματίτιδα (συμπεριλαμβ νομένων της ξηροστομίας και γλωσσοδυνίας) Δυσπεψία Δυσφαγία Γαστρο- οισοφαγική παλινδρόμηση	Παγκρεα- τίτιδα Γαστρίτιδα Γαστρεν- τερικές διατρήσεις*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αύξηση χολερυθρίνης και ίκτερος Χολο- κυστίτιδα Χολαγ- γειίτιδα	Φαρμακευτική ηπατίτιδα*	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ξηρο- δερμία Εξάνθημα Αλωπεκία Δερματική αντίδραση χεριού ποδιού** Ερύθημα Κνησμός	Κερατο- ακάνθωμα/ καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα Αποφολι- δωτική δερματίτιδα Ακμή Απολέπιση δέρματος Υπερκεράτωση	Έκζεμα Πολύμορφο ερύθημα	Αναμνηστική ακτινο- δερματίτιδα Σύνδρομο Stevens- Johnson Λευκοκυτ- ταρολυτική αγγειίτιδα Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Μυαλγία μυϊκοί σπασμοί		Ραβδο- μύδωση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική ανεπάρκεια Πρωτεϊνουρία		Νεφρωσικό σύνδρομο	
Διαταραχές του Αναπαρα- γωγικού συστήματος και του μαστού		Στυτική δυσλειτουργία	Γυναικο- μαστία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Πόνος (συμπερι- λαμβανο- μένου του στόματος, κοιλίας, οστών, πόνος του όγκου και κεφαλαλγί- α) Πυρετός	Ασθένεια Γριπώδης συνδρομή Φλεγμονή του βλεννογόνου			
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο Αμυλάση αυξημένη Λιπάση αυξημένη	Παροδική αύξηση στις τρανσαμινάσες	Παροδική αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος INR μη φυσιολογική Επίπεδα προ- θρομβίνης μη φυσιολογικά		

- * Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να έχουν απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα έκβαση. Αυτά τα συμβάντα είναι είτε όχι συχνά είτε με μικρότερη συχνότητα από όχι συχνά.
- ** Η δερματική αντίδραση χεριού ποδιού αντιστοιχεί στο σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας κατά MedDRA.
- ° Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

Σε κλινικές μελέτες όπου η εταιρία ήταν χορηγός, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε ως ένα ανεπιθύμητο συμβάν σε 1,9% των ασθενών που βρίσκονταν σε θεραπεία με σοραφενίμπη (N=2276). Στη μελέτη 11213 (RCC), ανεπιθύμητα συμβάντα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν σε 1,7% αυτών που βρίσκονταν σε θεραπεία με sorafenib και σε 0,7% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη 100554 (HCC), σε 0,99% αυτών που βρίσκονταν σε θεραπεία με sorafenib και σε 1,1% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο αναφέρθηκαν αυτά τα συμβάντα.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Στις κλινικές δοκιμές, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, όπως δερματική αντίδραση χεριού ποδιού, διάρροια, αλωπεκία, μείωση σωματικού βάρους, υπέρταση, υπασβεστιαμία, και κερατοακάνθωμα / καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα, εμφανίστηκαν σε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς σε σύγκριση με ασθενείς στις μελέτες για καρκίνωμα νεφρών ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές σε ασθενείς με HCC (μελέτη 3) και RCC (μελέτη 1)

Αυξημένη λιπάση και αμυλάση έχουν πολύ συχνά αναφερθεί. CTCAE Grade 3 ή 4 των αυξήσεων λιπάσης εμφανίστηκαν στο 11% και στο 9% των ασθενών στην ομάδα της σοραφενίμπης στη μελέτη 1 (καρκίνωμα νεφρών) και στη μελέτη 3 (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 7% και το 9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. CTCAE Grade 3 ή 4 αύξηση της αμυλάσης αναφέρθηκαν στο 1% και στο 2% των ασθενών στην ομάδα του sorafenib στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3 αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 3% των ασθενών στην κάθε ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αναφέρθηκε κλινική παγκρεατίτιδα σε 2 από τους 451 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με σοραφενίμπη (CTCAE Grade 4) στη μελέτη 1, σε 1 από τους 297 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με σοραφενίμπη στη μελέτη 3 (CTCAE Grade 2) και σε 1 από τους 451 ασθενείς (CTCAE Grade 2) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1.

Η υποφωσφαταιμία ήταν ένα πολύ συχνό εργαστηριακό εύρημα που παρατηρήθηκε στο 45% και στο 35% των θεραπευόμενων ασθενών με σοραφενίμπη, σε σύγκριση με το 12% και το 11% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3, αντίστοιχα. Υποφωσφαταιμία CTCAE Grade 3 (1–2 mg/dl) στη μελέτη 1 εμφανίστηκε στο 13% των θεραπευόμενων ασθενών με σοραφενίμπη και στο 3% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου, στη μελέτη 3 στο 11% των θεραπευόμενων ασθενών με σοραφενίμπη και στο 2% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υποφωσφαταιμίας CTCAE Βαθμός 4 (< 1 mg/dl), τόσο σε ασθενείς με σοραφενίμπη όσο και του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1, και 1 περίπτωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 3. Η αιτιολογία συσχέτισης της υποφωσφαταιμίας με σοραφενίμπη δεν είναι γνωστή.

CTCAE Grade 3 ή 4 για μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις εμφανίστηκε σε $\geq 5\%$ των θεραπευόμενων ασθενών με σοραφενίμπη, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας και ουδετεροπενίας.

Υπασβεστιαμία αναφέρθηκε στο 12% και 26,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη σε σύγκριση με 7,5% και 14,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αναφορές υπασβεστιαμίας ήταν χαμηλής βαρύτητας (CTCAE Grade 1 και 2). Υπασβεστιαμία CTCAE Grade 3 (6,0 – 7,0 mg/dL) εμφανίστηκε στο 1,1% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη και στο 0,2% και 1,1% των

ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, ενώ υπασβεστιαμία CTCAE Grade 4 (<6,0 mg/dL) εμφανίστηκε στο 1,1% και 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη και στο 0,5% και 0% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1 και 3, αντίστοιχα. Η αιτιολογία της υπασβεστιαμίας που σχετίζεται με τη σοραφενίμπη δεν είναι γνωστή.

Στις μελέτες 1 και 3, μειωμένο κάλιο παρατηρήθηκε στο 5,4% και 9,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη σε σύγκριση με 0,7% και 5,9% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αναφορές υποκαλιαιμίας ήταν χαμηλής βαρύτητας (CTCAE Grade 1). Στις μελέτες αυτές, η υποκαλιαιμία CTCAE Grade 3 εμφανίστηκε στο 1,1% και 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη και στο 0,2% και 0,7% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρξαν αναφορές υποκαλιαιμίας CTCAE Grade 4.

Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές σε ασθενείς με DTC (μελέτη 5)

Υπασβεστιαμία αναφέρθηκε στο 35,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη σε σύγκριση με 11,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αναφορές υπασβεστιαμίας ήταν χαμηλής βαρύτητας. Υπασβεστιαμία CTCAE βαθμού 3 εμφανίστηκε στο 6,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη και στο 1,9% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, και υπασβεστιαμία CTCAE βαθμού 4 εμφανίστηκε στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη και στο 1,0% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Άλλες κλινικά σημαντικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν στη μελέτη 5 παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές κατά τη διάρκεια της θεραπείας που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με DTC (μελέτη 5), διπλά τυφλή περίοδος

Εργαστηριακή παράμετρος, (σε % των δειγμάτων που διερευνήθηκαν)	Σοραφενίμπη N=207			Εικονικό φάρμακο N=209		
	Όλοι οι βαθμοί*	Βαθμός 3*	Βαθμός 4*	Όλοι οι βαθμοί *	Βαθμός 3*	Βαθμός 4*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος						
Αναιμία	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Θρομβοπενία	18,4	0	0	9,6	0	0
Ουδετεροπενία	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Λεμφοπενία	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης						
Υποκαλιαιμία	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Υποφωσφαταιμία**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						
Χολερυθρίνη αυξημένη	8,7	0	0	4,8	0	0
ALT αυξημένη	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
AST αυξημένη	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Παρακλινικές εξετάσεις						
Αμυλάση αυξημένη	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Λιπάση αυξημένη	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες. Ενέργειες (CTCAE), έκδοση 3.0

** Η αιτιολογία συσχέτισης της υποφωσφαταιμίας με τη σοραφενίμπη δεν είναι γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για υπερδοσολογία με σοραφενίμη. Η υψηλότερη δόση της σοραφενίμης που μελετήθηκε κλινικά είναι 800 mg δύο φορές ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη δόση ήταν κυρίως διάρροια και δερματολογικά συμβάντα. Στην περίπτωση ύποπτης υπερδοσολογίας, η σοραφενίμη θα πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει υποστηρικτική θεραπεία, όπου είναι απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01EX02

Η σοραφενίμη είναι ένας αναστολέας πολλαπλών κινασών που έχει δείξει τόσο αντι-πολλαπλασιαστικές όσο και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες *in vitro* και *in vivo*.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η σοραφενίμη είναι ένας αναστολέας πολλαπλών κινασών που μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων *in vitro*. Η σοραφενίμη αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου σε ένα ευρύ φάσμα ανθρώπινων καρκινικών ξενομοσχευμάτων σε ποντίκια χωρίς θύμο αδένες γεγονός που συνοδεύεται από μείωση της αγγειογένεσης του όγκου. Η σοραφενίμη αναστέλλει τη δράση των στόχων που είναι παρόντες σε ένα καρκινικό κύτταρο (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT και FLT-3) και την αγγείωση του όγκου (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β). Οι RAF κινάσες είναι κινάσες σερίνης/θρεονίνης, ενώ οι c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β είναι υποδοχείς κινασών τυροσίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σοραφενίμης έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) και σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC).

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η Μελέτη 3 (μελέτη 100554) ήταν μια Φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 602 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Τα δημογραφικά και τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν συγκρίσιμα ανάμεσα στην ομάδα της σοραφενίμης και του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά στην κατάσταση ECOG (κατάσταση 0: 54% vs 54%, κατάσταση 1: 38% vs 39%, κατάσταση 2: 8% vs 7%), σταδιοποίηση TNM (στάδιο I: <1% vs <1%, στάδιο II: 10.4% vs 8.3%, στάδιο III: 37.8% vs 43.6%, στάδιο VI: 50.8% vs 46.9%) και σταδιοποίηση BCLC (στάδιο B: 18.1% vs 16.8%, στάδιο C: 81.6 vs 83.2%, στάδιο D: <1% vs 0%).

Η μελέτη σταμάτησε μετά από μία προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση της ολικής επιβίωσης, η οποία διασταυρώθηκε με ένα προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας. Αυτή η ανάλυση ολικής

επιβίωσης έδειξε ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα για τη σοραφενίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς την ολική επιβίωση (HR:0,69, p=0,00058, βλ. πίνακα 3).

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από αυτή τη μελέτη σε ασθενείς με ηπατική βλάβη τύπου Child-Pugh B και μόνο ένας ασθενής έχει συμπεριληφθεί με Child-Pugh C.

Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 3 (μελέτη 100554) στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Παράμετρος δραστηριότητας	Σοραφενίμπη (N=299)	Placebo (N=303)	P-value	HR (95% CI)
Ολική επιβίωση (OS) [διάμεσος, εβδομάδες (95% CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Χρόνος εξέλιξης (TTP) [διάμεσος, εβδομάδες (95% CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI=Confidence Interval: Διάστημα αξιοπιστίας, HR= Hazard Ratio: Αναλογία κινδύνου (σοραφενίμπη έναντι εικονικού φαρμάκου)

* στατιστικά σημαντικό λόγω του ότι η τιμή P ήταν κάτω από το προκαθορισμένο όριο διακοπής O' Brien Fleming, 0,0077

** ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση

Μία δεύτερη μελέτη Φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (μελέτη 4, 11849) αξιολόγησε το κλινικό όφελος της σοραφενίμπης σε 226 ασθενείς με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτή η μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα, στην Κορέα και στην Ταιβάν επιβεβαίωσε τα ευρήματα της μελέτης 3 σε σχέση με το ευνοϊκό προφίλ οφέλους – κινδύνου της σοραφενίμπης (HR (OS): 0,68, p=0,01414).

Στην προκαθορισμένη διαστρωμάτωση των παραγόντων (κατάσταση κατά ECOG, παρουσία ή απουσία μακροσκοπικής αγγειακής διήθησης και/ ή εξωηπατικής επέκτασης του όγκου) και στις δύο μελέτες 3 και 4, η HR ήταν σταθερά ευνοϊκότερη για σοραφενίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Οι διερευνητικές αναλύσεις των υποομάδων υποδηλώνουν ότι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή αναφοράς αποκομίζουν ένα λιγότερο καταφανές θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Καρκίνωμα νεφρών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σοραφενίμπης στη θεραπεία του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (RCC) μελετήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες:

Η μελέτη 1 (μελέτη 11213) ήταν μία Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε 903 ασθενείς. Μόνο ασθενείς με καρκίνωμα νεφρών εκ διαυγών κυττάρων και χαμηλό και διάμεσο κίνδυνο MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) συμπεριλήφθηκαν. Τα πρωτεύοντα καταλητικά σημεία ήταν η ολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς ήταν σε μια κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0, και οι μισοί από τους ασθενείς ήταν στην MSKCC προγνωστική ομάδα χαμηλού κινδύνου.

Ο PFS της νόσου αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη ακτινολογική τυφλοποιημένη επιτροπή αξιολόγησης χρησιμοποιώντας τα RECIST κριτήρια. Η ανάλυση του χρόνου επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου διενεργήθηκε σε 342 συμβάντα σε 769 ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος PFS ήταν 167 ημέρες για τους τυχαιοποιημένους με sorafenib ασθενείς σε σύγκριση με τις 84 ημέρες για τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (HR=0,44; 95% CI:0,35-0,55; p<0,000001). Η ηλικία, η προγνωστική ομάδα MSKCC, η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG και η προηγούμενη θεραπεία δεν επηρέασαν το μέγεθος της επίδρασης της θεραπείας.

Μια ενδιάμεση ανάλυση (δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση) για την ολική επιβίωση διενεργήθηκε σε 367 θανάτους σε 903 ασθενείς. Η ονομαστική τιμή άλφα για αυτή την ανάλυση ήταν 0,0094. Η διάμεση επιβίωση ήταν 19,3 μήνες για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς με σοραφενίμπη σε σύγκριση με τους 15,9 μήνες για τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (HR=0,77; 95% CI:0,63-0,95; p=0,015). Την περίοδο αυτής της ανάλυσης, περίπου 200 ασθενείς μετέβησαν στην ομάδα της σοραφενίμπης από αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη 2 ήταν μια Φάσης II μελέτη απόσυρσης σε ασθενείς με μεταστατικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος νεφρών. Οι ασθενείς με σταθερή πορεία νόσου σε θεραπεία με σοραφενίμπη τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή συνέχισαν τη θεραπεία με σοραφενίμπη. Ο χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με RCC ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα της σοραφενίμπης (163 ημέρες) από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (41 ημέρες) (p=0,0001, HR=0,29).

Διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC)

Η μελέτη 5 (μελέτη 14295) ήταν μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Φάσης III σε 417 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό DTC ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη ακτινολογική τυφλοποιημένη επιτροπή αξιολόγησης χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την ολική επιβίωση (OS), το ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Μετά την εξέλιξη, επιτράπηκε στους ασθενείς να λάβουν σοραφενίμπη ανοικτής επισήμανσης.

Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη εάν είχαν παρουσιάσει εξέλιξη εντός 14 μηνών ένταξης και είχαν DTC ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο (RAI). Ως DTC ανθεκτικό στο RAI ορίστηκε η παρουσία βλάβης χωρίς πρόσληψη ιωδίου σε μια σάρωση RAI, ή η λήψη σωρευτικού RAI $\geq 22,2$ GBq, ή η εμφάνιση εξέλιξης μετά από θεραπεία RAI εντός 16 μηνών από την ένταξη ή μετά από δύο θεραπείες RAI εντός 16 μηνών ή μία από την άλλη.

Τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα και για τις δύο ομάδες θεραπείας. Μεταστάσεις ήταν παρούσες στους πνεύμονες στο 86%, στους λεμφαδένες στο 51% και στα οστά στο 27% των ασθενών. Η διάμεση χορηγηθείσα σωρευτική δραστηριότητα ραδιενεργού ιωδίου πριν από την ένταξη ήταν περίπου 14,8 GBq. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν θηλώδες καρκίνωμα (56,8%), ακολουθούμενο από θυλακιώδες (25,4%) και κακώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα (9,6%).

Ο διάμεσος χρόνος PFS ήταν 10,8 μήνες στην ομάδα της σοραφενίμπης σε σύγκριση με 5,8 μήνες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. (HR=0,587, 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI): 0,454-0,758, μονόπλευρη τιμή p <0,0001). Η επίδραση της σοραφενίμπης στην PFS ήταν σταθερή ανεξάρτητα από τη γεωγραφική περιοχή, την ηλικία άνω ή κάτω των 60 ετών, το φύλο, τον ιστολογικό υπότυπο, και την παρουσία ή την απουσία μετάστασης στα οστά.

Σε μια ανάλυση συνολικής επιβίωσης που πραγματοποιήθηκε 9 μήνες μετά την οριακή τιμή αποκοπής δεδομένων της τελικής ανάλυσης PFS δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας (HR 0,884, 95% CI: 0,633-1,236, μονόπλευρη τιμή p 0,236). Η διάμεση OS δεν επετεύχθη για το σκέλος της σοραφενίμπης και ήταν 36,5 για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Εκατόν πενήντα επτά (75%) ασθενείς τυχαιοποιημένοι σε εικονικό φάρμακο και 61 (30%) ασθενείς τυχαιοποιημένοι σε σοραφενίμπη έλαβαν ανοικτής επισήμανσης. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας στη διπλά τυφλή περίοδο ήταν 46 εβδομάδες (εύρος 0,3-135) για τους ασθενείς που έλαβαν σοραφενίμπη και 28 εβδομάδες (εύρος 1,7-132) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεν παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση (CR) κατά RECIST. Το ολικό ποσοστό ανταπόκρισης [CR + μερική ανταπόκριση (PR)] σύμφωνα με την ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση ήταν υψηλότερο στην ομάδα της σοραφενίμπης (24 ασθενείς, 12,2%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου

(1 ασθενής, 0,5%), μονόπλευρη τιμή $p < 0,0001$. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 309 ημέρες (95% CI: 226 και 505 ημέρες) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμπη οι οποίοι εμφάνισαν PR. Μια *post-hoc* ανάλυση υποομάδων κατά μέγιστο μέγεθος όγκου κατέδειξε επίδραση της θεραπείας για PFS υπέρ της σοραφενίμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου για ασθενείς με μέγιστο μέγεθος όγκου 1,5 cm ή μεγαλύτερο [HR 0,54 (95% CI: 0,41-0,71)] ενώ αναφέρθηκε μια αριθμητικά χαμηλότερη επίδραση σε ασθενείς με μέγιστο μέγεθος όγκου μικρότερο από 1,5 cm [HR 0,87 (95% CI: 0,40-1,89)].

Μια *post-hoc* ανάλυση υποομάδων με συμπτώματα καρκινώματος του θυρεοειδή στην αρχή της μελέτης κατέδειξε επίδραση της θεραπείας για PFS υπέρ της σοραφενίμπης σε έναντι του εικονικού φαρμάκου και για συμπτωματικούς και για ασυμπτωματικούς ασθενείς. Το HR της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη ήταν 0,39 (95% CI: 0,21 – 0,72) για ασθενείς με συμπτώματα στην αρχή της θεραπείας 0,60 (95% CI: 0,45 – 0,81) για ασθενείς χωρίς συμπτώματα στην αρχή της θεραπείας.

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη, οι μετρήσεις QT/QTc καταγράφηκαν σε 31 ασθενείς στην αρχική εκτίμηση (πριν από τη θεραπεία) και μετά τη θεραπεία. Μετά από έναν κύκλο θεραπείας 28 ημερών, την ώρα της μέγιστης συγκέντρωσης της σοραφενίμπης, το διάστημα QTcB επιμηκύνθηκε κατά 4 ± 19 msec και το διάστημα QTcF κατά 9 ± 18 msec, σε σύγκριση με τη θεραπεία με placebo σε σχέση με την αρχική εκτίμηση. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε QTcB ή QTcF > 500 msec κατά τη διάρκεια του ECG ελέγχου μετά τη θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει σοραφενίμπη, σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, στο καρκίνωμα του νεφρού και της νεφρικής πυέλου (εξαιρώντας το νεφροβλάστωμα, τη νεφροβλαστωμάτωση, το διανογκυταρρικό σάρκωμα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, το νεφρικό μυελικό καρκίνωμα και το ραβδοειδή όγκο του νεφρού) και στο ηπατικό και το καρκίνωμα των ενδοηπατικών χοληφόρων (εξαιρώντας το ηπατοβλάστωμα) και στο διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά τη χορήγηση των δισκίων σοραφενίμπης, η μέση σχετική βιοδιαθεσιμότητα ήταν 38-49%, όταν συγκρίθηκε με το από του στόματος διάλυμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν είναι γνωστή. Μετά από του στόματος χορήγηση σοραφενίμπης επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος σε περίπου 3 ώρες. Όταν χορηγήθηκε με υψηλό σε λιπαρά γεύμα, η απορρόφηση της σοραφενίμπης μειώθηκε κατά 30%, σε σύγκριση με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

Η μέση C_{max} και AUC αυξάνονται λιγότερο από αναλογικά με δόσεις πάνω από 400 mg χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως. Η *in vitro* δέσμευση της σοραφενίμπης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι 99,5%.

Πολλαπλές δόσεις της σοραφενίμπης για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μια κατά 2,5- έως 7 φορές συσσώρευση σε σύγκριση με χορήγηση εφάπαξ δόσεων. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις πλάσματος της σοραφενίμπης επιτυγχάνονται μέσα σε 7 ημέρες, με αναλογία ανώτερων-χαμηλότερων μέσων συγκεντρώσεων λιγότερο από 2.

Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της σοραφενίμπης χορηγούμενο στα 400 mg δύο φορές ημερησίως αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με DTC, RCC και HCC. Η υψηλότερη μέση συγκέντρωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με DTC (περίπου διπλάσια από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με RCC και HCC), αν και η μεταβλητότητα ήταν υψηλή για όλους τους τύπους όγκου. Ο λόγος για την αυξημένη συγκέντρωση στους ασθενείς με DTC είναι άγνωστος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της σοραφενίμπης είναι περίπου 25-48 ώρες. Η σοραφενίμπη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο ήπαρ και υπόκειται σε οξειδωτικό μεταβολισμό δια μέσω του CYP3A4, καθώς και γλυκουρονιδίωση δια μέσω του UGT1A9. Τα σύμπλοκα της σοραφενίμπης μπορεί να διαχωριστούν στο γαστρεντερικό σύστημα από τη δράση της βακτηριακής γλυκουρονιδάσης, επιτρέποντας την επαναπορρόφηση του μη συζευγμένης δραστικής ουσίας. Συγχρόνηση της νεομυκίνης έχει δείξει ότι παρεμποδίζει αυτή τη διαδικασία, μειώνοντας τη μέση βιοδιαθεσιμότητα της σοραφενίμπης κατά 54%,

Η σοραφενίμπη υπολογίζεται ως περίπου το 70-85% των κυκλοφορούντων προσδιοριζόμενων ουσιών στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Έχουν βρεθεί οχτώ μεταβολίτες της σοραφενίμπης, από τους οποίους πέντε έχουν εντοπισθεί στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης της σοραφενίμπης που κυκλοφορεί στο πλάσμα, το pyridine-N-oxide, δείχνει *in vitro* δραστικότητα παρόμοια με της σοραφενίμπης. Αυτός ο μεταβολίτης αντιστοιχεί σε περίπου 9-16% των κυκλοφορούντων προσδιοριζόμενων ουσιών σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Μετά από του στόματος χορήγηση μιας δόσης 100 mg διαλύματος σοραφενίμπης, το 96% της δόσης ανακτήθηκε μέσα σε 14 ημέρες, με 77% της δόσης να απεκκρίνεται από τα κόπρανα και 19% της δόσης να απεκκρίνεται από τα ούρα ως γλυκουρονιδιωμένοι μεταβολίτες. Αναλλοίωτο sorafenib, που υπολογίζεται στο 51% της δόσης, βρέθηκε στα κόπρανα αλλά όχι στα ούρα, υποδηλώνοντας ότι η χολική απέκκριση του αναλλοιώτης δραστικής ουσίας μπορεί να συνεισφέρει στην απομάκρυνση της σοραφενίμπης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Η ανάλυση των δημογραφικών δεδομένων υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της φαρμακοκινητικής και της ηλικίας (έως 65 ετών), του φύλου ή του σωματικού βάρους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ώστε να ερευνηθεί η φαρμακοκινητική της σοραφενίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Φυλή

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική ανάμεσα σε Καυκάσιους και Ασιάτες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε τέσσερις κλινικές δοκιμές Φάσης I, η έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο sorafenib ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με εκθέσεις σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε μία κλινική μελέτη φαρμακολογίας (εφάπαξ δόση 400mg σοραφενίμπης), δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση στη σοραφενίμπη και στη νεφρική λειτουργία σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) με Child-Pugh A ή B (ήπια έως μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία, οι μετρήσεις έκθεσης ήταν συγκρίσιμες και μέσα στο εύρος που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική (PK) της σοραφενίμπης στους ασθενείς με Child-Pugh A και B, χωρίς HCC, ήταν παρόμοια με την PK σε υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με Child-Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Η σοραφενίμπη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος και η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της σοραφενίμπης αξιολογήθηκε σε ποντίκια, αρουραίους, σκύλους και κονίκλους.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων εμφάνισαν αλλαγές (εκφυλισμούς και αναγεννήσεις) σε ποικίλα όργανα σε εκθέσεις κάτω από την αναμενόμενη κλινική έκθεση (με βάση συγκρίσεις AUC).

Μετά από επαναλαμβανόμενη δόση σε μικρούς και υπό ανάπτυξη σκύλους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα οστά και τα δόντια σε εκθέσεις κάτω από τις κλινικές εκθέσεις. Οι αλλαγές που υπήρχαν ήταν ακανόνιστη πάχυνση της μηριαίας αυξητικής πλάκας, υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών δίπλα από την επηρεασμένα ανεπτυγμένη πλάκα, και αλλαγές στη σύσταση της οδοντίνης. Παρόμοιες επιδράσεις δεν προκλήθηκαν σε ενήλικες σκύλους.

Το καθιερωμένο πρόγραμμα μελετών γονοτοξικότητας διενεργήθηκε και ελήφθησαν θετικά αποτελέσματα, όπως αύξηση στις δομικές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες σε *in vitro* έλεγχο κυττάρων θηλαστικών (ωοθήκη Κινέζικου κρινητού) για κλαστογένεση με παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Η σοραφενίμπη δεν ήταν γονοτοξική στον έλεγχο Ames ή στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρηνιδίου σε ποντίκια. Ένα ενδιάμεσο στην παραγωγική διαδικασία, το οποίο είναι επίσης παρόν στο τελικό προϊόν (<0.15%), ήταν θετικό για μεταλλαξιογένεση σε ένα *in vitro* έλεγχο βακτηριακών κυττάρων (έλεγχος Ames). Επιπλέον, η παρτίδα του sorafenib που ελέγχθηκε στην κανονική σειρά μελετών γονοτοξικότητας συμπεριλάμβανε 0.34% PAPE.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε ποντίκια υπήρξαν περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου που σχετίζεται με σοβαρή υπερπλασία και φλεγμονή, και σε μια μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους υπήρξαν περιπτώσεις αδενώματος των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Οι συστηματικές εκθέσεις που επιτεύχθηκαν και στις δύο μελέτες καρκινογένεσης ήταν χαμηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση. Οι περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν λίγες σε αριθμό και η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες μελέτες με τη σοραφενίμπη σε ζώα ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση στη γονιμότητα.

Εντούτοις, αναμένεται ανεπιθύμητη επίδραση στην αντρική και γυναικεία γονιμότητα λόγω του ότι μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα έχουν δείξει μεταβολές στα αντρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε εκθέσεις κάτω από τις αναμενόμενες κλινικές εκθέσεις (με βάση την AUC). Τυπικές μεταβολές αποτελούνται από σημεία εκφύλισης και αναστολή λειτουργίας στους όρχεις, επιδιδυμίδα, προστάτη και σπερματοδόχου κύστης σε αρουραίους. Οι θηλυκοί αρουραίοι έδειξαν κεντρική νέκρωση των ωχρών σωματίων και διακοπή ανάπτυξης ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Οι σκύλοι έδειξαν εκφύλιση των σωληναρίων των όρχεων και ολιγοσπερμία.

Η σοραφενίμπη έχει δείχθει να είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο όταν χορηγείται σε αρουραίους και κονίκλους σε εκθέσεις κάτω από την κλινική έκθεση. Οι παρατηρούμενες επιδράσεις περιλαμβάνουν μειώσεις στα μητρικά και εμβρυϊκά σωματικά βάρη, έναν αυξημένο αριθμό εμβρυικών απορροφήσεων και έναν αυξημένο αριθμό εξωτερικών και σπλαγχνικών δυσμορφιών.

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν καταδείξει ότι το sorafenib tosilate έχει το δυναμικό να είναι ανθεκτικό, βιοσυσσωρεύσιμο και τοξικό για το περιβάλλον. Πληροφορίες

αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου είναι διαθέσιμες στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης (EPAR) αυτού του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Υπρομελλόζη
Νάτριο λαουρυλοθεικό
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό(E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης αλουμινίου-αλουμινίου σε μέγεθος συσκευασίας 112x1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο σε χάρτινο κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενέχει δυνητικό κίνδυνο για το περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1696/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Νοεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ (ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή (ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Μάλτα

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens Lamia,
Schimatari, 32009,
Ελλάδα

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ.παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sorafenib Accord 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
σοραφενίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg σοραφενίμπη (ως tosilate).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112x1 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1696/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Sorafenib Accord #200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sorafenib Accord 200 mg δισκία

σοραφενίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Accord

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΔΕΥ
ΤΡΙ
ΤΕΤ
ΠΕΜ
ΠΑΡ
ΣΑΒ
ΚΥΡ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sorafenib Accord 200mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σοραφενίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sorafenib Accord και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sorafenib Accord
3. Πώς να πάρετε το Sorafenib Accord
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sorafenib Accord
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sorafenib Accord και ποια είναι η χρήση του

Το Sorafenib Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του ήπατος (*ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*).

Το Sorafenib Accord χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του καρκίνου του νεφρού (*προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών*) σε προχωρημένο στάδιο, όταν η συνήθης θεραπεία δε βοήθησε στο να σταματήσει η εξέλιξη της πάθησής σας ή θεωρείται ακατάλληλη.

Το Sorafenib Accord χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς (*διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς*).

Το Sorafenib Accord είναι ο λεγόμενος *αναστολέας πολυκινάσης*. Λειτουργεί μειώνοντας το ρυθμό ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων και διακόπτει την παροχή αίματος που επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sorafenib Accord

Μην πάρετε το Sorafenib Accord

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη σοραφενίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sorafenib Accord.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Sorafenib Accord

- **εάν υποφέρετε από δερματικά προβλήματα.** Το Sorafenib Accord μπορεί να προκαλέσει εξανθήματα και δερματικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα στα χέρια και στα πόδια. Αυτές μπορούν συνήθως να θεραπευθούν από το γιατρό σας. Εάν όχι, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας ή να τη σταματήσει τελείως.
- **εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.** Το Sorafenib Accord μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση και ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή πίεσή σας, ως συνήθως, και μπορεί να σας δώσει μία αγωγή για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.

- **εάν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα** (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) **ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.**
- **εάν έχετε διαβήτη.** Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα στους διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά ώστε να αξιολογηθεί εάν η δόση του αντιδιαβητικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμοστεί για να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο χαμηλού σακχάρου στο αίμα.
- **εάν έχετε προβλήματα με αιμορραγίες ή εάν λαμβάνετε βαρφαρίνη ή phenprocoumon.** Η θεραπεία με Sorafenib Accord μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Εάν λαμβάνετε βαρφαρίνη ή phenprocoumon, φάρμακα τα οποία αραιώνουν το αίμα για την προφύλαξη δημιουργίας θρόμβων στο αίμα, μπορεί να υπάρξει ένας μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας.
- **εάν έχετε πόνο στο στήθος ή προβλήματα στην καρδιά.** Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία ή να τη σταματήσει τελείως.
- **εάν έχετε καρδιακή διαταραχή,** όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα, που ονομάζεται «επιμήκυνση του διαστήματος QT».
- **εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση ή εάν υποβληθήκατε σε εγχείρηση πρόσφατα.** Το Sorafenib Accord μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που επουλώνονται οι πληγές σας. Συνήθως θα αποσύρεστε από τη θεραπεία με Sorafenib Accord εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τότε να αρχίσετε το Sorafenib Accord ξανά.
- **εάν λαμβάνετε ιρινοτεκάνη ή σας χορηγείται δοσηταξέλη,** τα οποία είναι επίσης φάρμακα για τον καρκίνο. Το Sorafenib Accord μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις και ειδικότερα, τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων.
- **εάν λαμβάνετε Νεομυκίνη ή άλλα αντιβιοτικά.** Η αποτελεσματικότητα του Sorafenib Accord μπορεί να μειωθεί.
- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική βλάβη.** Μπορεί να υποφέρετε από περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.
- **εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία.** Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το ισοζύγιο των υγρών και των ηλεκτρολυτών.
- **γονιμότητα.** Το Sorafenib Accord μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες. Εάν ανησυχείτε, μιλήστε με ένα γιατρό.
- **Οπές στο εντερικό τοίχωμα** (διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα) μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας θα διακόψει τη θεραπεία.
- **Εάν έχετε καρκίνο του θυρεοειδούς.** Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα ασβεστίου και θυρεοειδικής ορμόνης στο αίμα.
- **Εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να υποδηλώνουν μια απειλητική για τη ζωή πάθηση:** ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί, μυϊκές κράμπες, επιληπτικές κρίσεις, θόλωση των ούρων και κόπωση. Αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που μπορούν να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου που προκαλείται από τα προϊόντα διάσπασης των καρκινικών κυττάρων που νεκρώνονται (σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)) και μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη νεφρική λειτουργία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. επίσης παράγραφο 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, πρέπει να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε θεραπεία για αυτά ή ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση του Sorafenib Accord ή να σταματήσει τελείως τη θεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση της σοραφενίμης δεν έχει ακόμα δοκιμαστεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Sorafenib Accord

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το Sorafenib Accord ή να επηρεαστούν από αυτό.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε κάτι από αυτή τη λίστα ή άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή:

- ριφαμπικίνη, νεομυκίνη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων (**αντιβιοτικά**)
- St. John's wort (βαλσαμόχορτο, ένα βότανο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της **κατάθλιψης**)
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη, θεραπείες για την **επιληψία** και άλλες παθήσεις
- δεξαμεθαζόνη, **ένα κορτικοστεροειδές** που χρησιμοποιείται για ποικίλες παθήσεις
- βαρφαρίνη ή phenprocoumon, αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται για την **πρόληψη δημιουργίας θρόμβων στο αίμα**
- δοξορουβικίνη, καπεσιταβίνη, docexatel, πακλιταξέλη και ιρνοτεκάνη, τα οποία είναι **θεραπείες για τον καρκίνο**
- διγοξίνη, μια θεραπεία για ήπια έως μέτρια **καρδιακή ανεπάρκεια**

Κύηση και θηλασμός

Αποφύγετε να μείνετε έγκυες ενώ κάνετε θεραπεία με Sorafenib Accord. Εάν μπορεί να μείνετε έγκυες χρησιμοποιήστε επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν μείνετε έγκυες ενώ κάνετε θεραπεία με Sorafenib Accord, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Δεν πρέπει να θηλάσετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sorafenib Accord

καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να παρέμβει στην ανάπτυξη και εξέλιξη του μωρού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Sorafenib Accord θα επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Sorafenib Accord περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Sorafenib Accord

Η συνιστώμενη δόση Sorafenib Accord στους ενήλικες είναι 2x200 mg, δύο φορές ημερησίως.

Αυτή ισοδυναμεί με μια ολική ημερήσια δόση 800 mg ή τέσσερα δισκία την ημέρα.

Καταπιείτε τα δισκία Sorafenib Accord με ένα ποτήρι νερό, είτε χωρίς φαγητό ή με ένα χαμηλό σε λιπαρά ή μέτριο σε λιπαρά γεύμα. Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο με υψηλά σε λιπαρά γεύματα, καθώς το Sorafenib Accord μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό. Εάν πρόκειται να έχετε ένα υψηλό σε λιπαρά γεύμα, πάρετε τα δισκία τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο περίπου τις ίδιες ώρες καθημερινά, ώστε να υπάρχει μια σταθερή ποσότητα στην κυκλοφορία του αίματος.

Συνήθως θα συνεχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο για όσο έχετε κλινικά οφέλη και δεν υποφέρετε από μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sorafenib Accord από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εσείς (ή οποιοσδήποτε άλλος) λάβατε περισσότερο από τη δόση που σας συνταγογραφήθηκε. Η λήψη μεγαλύτερης ποσότητας Sorafenib Accord κάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες πολύ πιο πιθανές ή πιο σοβαρές, ιδιαίτερα τη διάρροια και τις δερματικές αντιδράσεις. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να σταματήσετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sorafenib Accord

Εάν ξεχάσετε μια δόση, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν είναι σχεδόν ώρα για την επόμενη δόση, ξεχάστε αυτή που δεν πήρατε και συνεχίστε κανονικά. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τις μεμονωμένες δόσεις που ξεχάσατε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να επηρεάσει τα αποτελέσματα κάποιων αιματολογικών εξετάσεων.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- διάρροια
- ναυτία
- αίσθημα αδυναμίας ή κούρασης (*κόπωση*)
- πόνος (συμπεριλαμβανομένων πόνου στο στόμα, πόνου στην κοιλιά, κεφαλαλγίας, πόνου στα κόκαλα, πόνος από τον όγκο)
- απώλεια μαλλιών (*αλωπεκία*)
- κόκκινες ή επώδυνες παλάμες ή πέλματα (*δερματική αντίδραση χεριού ποδιού*)
- κνησμός ή εξάνθημα
- εμετός
- αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας στον εγκέφαλο, στα τοιχώματα του εντέρου και στην αναπνευστική οδό)
- υψηλή αρτηριακή πίεση ή αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)
- λοιμώξεις
- απώλεια όρεξης (*ανορεξία*)
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στις αρθρώσεις(*αρθραλγία*)
- πυρετός
- απώλεια βάρους
- ξηρό δέρμα

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- πάθηση που μοιάζει με γρίπη
- προβλήματα πένψης (*δυσπείψια*)
- δυσκολία στην κατάποση (*δυσφαγία*)
- φλεγμαίνον ή ξηρό στόμα, πόνος στη γλώσσα (*στοματίτιδα και φλεγμονή του βλεννογόνου*)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (*υπασβεσταιμία*)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (*υποκαλιαιμία*)
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (*υπογλυκαιμία*)
- πόνος στους μύες (*μυαλγία*)
- διαταραγμένες αισθήσεις στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, συμπεριλαμβανομένων αισθημάτων τσιμπήματος και μουδιάσματος (*περιφερική αισθητική νευροπάθεια*)
- κατάθλιψη
- προβλήματα στύσης (*ανικανότητα*)
- αλλοιωμένη φωνή (*δυσφωνία*)
- ακμή
- φλεγμαίνον, ξηρό ή σκασμένο δέρμα που ξεφλουδίζει (*δερματίτιδα, απολέπιση δέρματος*)
- καρδιακή ανεπάρκεια
- καρδιακή προσβολή (*έμφραγμα του μυοκαρδίου*) ή πόνος στο στήθος
- εμβοές (*βουητό στο αυτί*)
- νεφρική ανεπάρκεια
- υπερβολικά υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης στα ούρα (*πρωτεϊνουρία*)
- γενική αδυναμία ή απώλεια δύναμης (*εξασθένιση*)
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (*λευκοπενία και ουδετεροπενία*)
- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων (*αναιμία*)

- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (*θρομβοπενία*)
- φλεγμονή των θυλάκων των τριχών (*θυλακίτιδα*)
- υπολειπوغών θυρεοειδής αδένας (*υποθυρεοειδισμός*)
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (*υπονατριαιμία*)
- αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης (*δυσγευσία*)
- ερυθρότητα στο πρόσωπο και συχνά σε άλλες περιοχές του δέρματος (*έξαψη*)
- ρινική καταρροή (*ρινόρροια*)
- καούρα στο στήθος (*γαστροοισοφατική παλινδρόμηση*)
- καρκίνος του δέρματος (*κερατοακανθώματα / καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα*)
- πάχυνση της εξωτερικής στιβάδας του δέρματος (*υπερκεράτωση*)
- ξαφνική, ακούσια μυϊκή σύσπαση (*μυϊκοί σπασμοί*)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- φλεγμονή στο εσωτερικό μέρος του στομάχου (*γαστρίτιδα*)
- πόνος στην κοιλιά προκαλούμενος από παγκρεατίτιδα, φλεγμονή στη χοληδόχο κύστη και/ή στα χοληφόρα αγγεία.
- κίτρινο δέρμα ή μάτια (*ίκτερος*) προκαλούμενα από υψηλά επίπεδα χρωστικών της χολής (*υπερχοληρυθριναιμία*)
- αντιδράσεις που μοιάζουν με αλλεργικές (συμπεριλαμβανομένων δερματικών αντιδράσεων και εξανθημάτων)
- αφυδάτωση
- διόγκωση μαστών (*γυναιομαστία*)
- δυσκολία αναπνοής (*νόσος του πνεύμονα*)
- έκζεμα
- υπερλειπوغών θυρεοειδής αδένας (*υπερθυρεοειδισμός*)
- πολλαπλό ερύθημα δέρματος (*πολύμορφο ερύθημα*)
- υπερβολικά υψηλή αρτηριακή πίεση
- οπές στα τοιχώματα του εντέρου (*γαστρεντερική διάτρηση*)
- αναστρέψιμο πρήξιμο στο οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου που μπορεί να συσχετισθεί με πονοκέφαλο, επηρεασμένη συνείδηση, σπασμούς και οπτικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης απώλειας όρασης (*αναστρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφαλοπάθεια*)
- ξαφνική, σοβαρή αλλεργική αντίδραση (*αναφυλακτική αντίδραση*)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους):

- αλλεργική αντίδραση με πρήξιμο του δέρματος (π.χ. πρόσωπο, γλώσσα) που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση (*αγγειοοίδημα*)
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (*επιμήκυνση του διαστήματος QT*)
- φλεγμονή του ήπατος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ναυτία, εμετό, κοιλιακό πόνο και ίκτερο (*φαρμακευτική ηπατίτιδα*)
- εξάνθημα που μοιάζει με ηλιακό έγκαυμα το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε δέρμα που έχει προηγουμένως εκτεθεί σε ακτινοθεραπεία και μπορεί να είναι σοβαρό (*αναμνηστική ακτινοδερματίτιδα*)
- σοβαρές αντιδράσεις του δέρματος και/ή των βλεννογόνων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε επώδυνες φουσκάλες και πυρετό, συμπεριλαμβανομένης εκτεταμένης αποκόλλησης του δέρματος (*Σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση*)
- μη φυσιολογική διάσπαση των μυών που μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με τους νεφρούς (*ραβδομυόλυση*)
- βλάβη των νεφρών που προκαλεί διαρροή μεγάλων ποσοτήτων πρωτεΐνης από αυτούς (*νεφρωσικό σύνδρομο*)
- φλεγμονή των αγγείων του δέρματος που μπορεί να οδηγήσει σε εξάνθημα (*λευκοκυτταρολυτική αγγειίτιδα*)

Μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί η συχνότητα με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που μπορεί να σχετίζεται π.χ. με υπνηλία, αλλαγές στη συμπεριφορά ή σύγχυση (*εγκεφαλοπάθεια*)
- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (*ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί*).

- ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί, μυϊκές κράμπες, επιληπτικές κρίσεις, θόλωση των ούρων και κόπωση (*σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)*) (βλ. παράγραφο 2).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sorafenib Accord

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και σε κάθε μία από τις κυψέλες μετά την “EXP”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sorafenib Accord

- Η **δραστική** ουσία είναι η σοραφενίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg σοραφενίμη (ως tosilate).
- Τα **άλλα** συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υπρομελλόζη, νάτριο λαουρυλοθεικό, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), διοξείδιο τιτανίου (E171), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Εμφάνιση του Sorafenib Accord και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Sorafenib Accord 200 mg είναι κόκκινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, με λοξομημένα άκρα, διαμέτρου 12,0 mm, με ανάγλυφο το «H1» στην μία πλευρά και κενό στην άλλη πλευρά.

Διάτρητες κυψέλες μονάδας δόσης αλουμινίου-αλουμινίου σε μέγεθος συσκευασίας 112x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε χάρτινο κουτί.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Μάλτα

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

Accord Healthcare single member S.A.
64th Km National Road Athens Lamia,
Schimatari, 32009,
Ελλάδα

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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.
Tel: +34 93 301 00 64

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.