

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sorafenib Accord 200 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg sorafeniibi (tosilaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Punased, ümmargused, kaksikkumerad, kaldservadega, läbimõõduga 12,0 mm õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel poolel on pimetrükk „H1“ ja teine pool on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hepatotsellulaarne kartsinoom

Sorafenib Accord on näidustatud hepatotsellulaarse kartsinoomi raviks (vt lõik 5.1).

Neerurakuline kartsinoom

Sorafenib Accord on näidustatud kauglearenenud neerurakulise kartsinoomiga patsientide raviks, kellel eelnev interferoon-alfal või interleukiin-2 põhinev ravi on ebaõnnestunud või kellele selline ravi ei sobi.

Diferentseeritud kilpnäärme kartsinoom

Sorafenib Accord on näidustatud progresseeruva, lokaalselt kauglearenenud või metastaatilise, diferentseeritud (papillaarne/follikulaarne/Hürthle-rakuline), radioaktiivsele joodile allumatu kilpnäärme kartsinoomiga patsientide raviks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Sorafenib Accord'iga peab jälgima vähivastase ravi kogemusega arst.

Annustamine

Sorafenib Accord'i soovitatav annus täiskasvanutele on 400 mg sorafeniibi (kaks 200 mg tabletti) kaks korda ööpäevas (vastab ööpäevasele koguanusele 800 mg).

Ravi peab kestma niikaua, kuni täheldatakse kliinilist kasu või ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

Annustamise kohandamine

Ravimi põhjustatud kõrvaltoimete vähendamiseks võib vajalikuks osutuda sorafeniibiga ravi ajutine katkestamine ja/või annuse vähendamine.

Kui annuse vähendamine on vajalik hepatotsellulaarse kartsinoomi ja kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomi ravi ajal, tuleb Sorafenib Accord'i annust vähendada kahe 200 mg sorafeniibi tabletini üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Kui annuse vähendamine on vajalik diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomi (*differentiated thyroid carcinoma*, DTC) ravi ajal, tuleb Sorafenib Accord'i annust vähendada 600 mg-ni ööpäevas jaotatud annustena (kaks 200 mg tabletti ja üks 200 mg tablett 12-tunnise vahega).

Kui annust on vaja veelgi vähendada, võib Sorafenib Accord'i annuse langetada 400 mg-ni ööpäevas jaotatud annustena (kaks 200 mg tabletti 12-tunnise vahega) ning vajadusel alandada annust veel 200 mg-ni ööpäevas. Kui mittehematoloogilised kõrvaltoimed on taandunud, võib Sorafenib Accord'i annust suurendada.

Lapsed

Sorafenib Accord'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses < 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel (üle 65-aastased patsiendid) ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide puhul ei ole vajalik. Teadaolevad andmed dialüüsi vajavate patsientide kohta puuduvad (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustuse tekkeriskiga patsientidel on soovitatav jälgida vedelike ja elektrolüütide tasakaalu.

Maksakahjustus

Child Pugh A või B (kerge kuni mõõduka) maksakahjustusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik. Child Pugh C (raske) maksakahjustusega patsientidel kasutamise kohta andmed puuduvad (vt lõike 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Sorafenib Accord on suukaudseks kasutamiseks.

Sorafeniibi soovitatakse manustada ilma toiduta või koos madala või mõõduka rasvasisaldusega einega. Kui patsiendil on kavas süüa kõrge rasvasisaldusega toitu, tuleb sorafeniibi tablette võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast einet. Tabletid tuleb alla neelata koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dermatoloogiline toksilisus

Käe-jala nahareaktsioonid (palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia) ja nahalööve on sorafeniibi kõige sagedamad kõrvaltoimed. Lööve ja käe-jala nahareaktsioon on tavaliselt CTC (*Common Toxicity Criteria*) kriteeriumide järgi 1. ja 2. astme tugevusega ning tekib üldiselt sorafeniibiga ravi esimese 6 nädala jooksul. Dermatoloogilise toksilisuse sümptomaatiliseks leevendamiseks tuleb kasutada paikset ravi, ajutist ravi katkestamist ja/või sorafeniibi annuse modifitseerimist; tõsiste või püsivate juhtude korral tuleb ravi sorafeniibiga ravi täiesti lõpetada (vt lõik 4.8).

Hüpertensioon

Sorafeniibiga ravitud patsientidel täheldati arteriaalse hüpertensiooni esinemissageduse suurenemist.

Hüpertensioon oli harilikult kerge kuni mõõdukas, ilmnes ravi varajases staadiumis ja allus tavalisele antihüpertensiivsele ravile. Vererõhku tuleb regulaarselt jälgida ja vajadusel ravida standardsete ravimeetoditega. Raske või püsiva hüpertensiooni juhtudel või hüpertensiivse kriisi korral, mis ei allu antihüpertensiivsele ravile, tuleb arvestada sorafeniibiga ravi püsiva katkestamisega (vt lõik 4.8).

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

Vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (VEGF) raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Sorafenib Accord'i kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Hüpoglükeemia

Sorafeniibiga ravitud patsientidel on teatatud vere glükoosisisalduse vähenemisest, mis on mõnedel juhtudel olnud kliiniliste sümptomitega ja vajanud teadvusekaotuse tõttu patsiendi hospitaliseerimist. Sümptomaatilise hüpoglükeemia tekkimisel tuleb sorafeniibi manustamine ajutiselt katkestada. Suhkurtõvega patsientidel tuleb regulaarselt mõõta vere glükoosisisaldust, et hinnata kasutatava diabeediravimi annuse muutmise vajadust.

Verejooks

Ravi sorafeniibiga võib suurendada verejooksu ohtu. Kui ükskõik milline verejooks nõuab meditsiinilist sekkumist, on soovitatav kaaluda sorafeniibiga ravi püsivat katkestamist (vt lõik 4.8).

Südame isheemia ja/või infarkt

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (uuring 1, vt lõik 5.1) oli ravimiga seotud südame isheemia/infarktide juhtude esinemissagedus võrreldes platseebogrupiga (0,4%) sorafeniibi grupis suurem (4,9%). Uuringus 3 (vt lõik 5.1) oli ravimiga seotud südame isheemia/infarkti juhtude esinemissagedus sorafeniibi saanud patsientidel 2,7% võrreldes 1,3% platseebogrupis. Ebastabiilse koronaartõve või hiljutise müokardiinfarktiga patsiente nendesse uuringutesse ei kaasatud. Südame isheemia ja/või infarktiga patsientidel tuleb kaaluda sorafeniibiga ravi ajutist või püsivat katkestamist (vt lõik 4.8).

QT-intervalli pikenedamine

Uuringud on näidanud, et sorafeniib pikendab QT/QTc-intervalli (vt lõik 5.1). See võib suurendada ventrikulaarse arütmia tekkeriski. Sorafeniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on või kellel võib tekkida QTc-intervalli pikenedamine nt: kaasasündinud pika QT-sündroomiga patsiendid, kõrges kumulatiivses annuses antratsükliiniga ravi saanud patsiendid, teatud antiarütmikumide või teisi QT-intervalli pikendavaid ravimeid võtvad patsiendid või elektrolüütide tasakaaluhäirega (nt hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneesemia) patsiendid. Kui neil patsientidel kasutatakse sorafeniibi, tuleb ravi ajal kaaluda perioodilist EKG ja elektrolüütide (magneesium, kaalium, kaltsium) taseme jälgimist.

Seedetrakti perforatsioon

Seedetrakti perforatsiooni esineb aeg-ajalt ning vastavatest juhtudest on teatatud vähem kui 1%-l sorafeniibi võtvatest patsientidest. Osal juhtudest ei seostatud seedetrakti perforatsiooni kõhuõõne organi kasvajaga. Sorafeniibi manustamine tuleb katkestada (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Turustamisjärgsel jälgimisel on sorafeniibiga ravitud patsientidel teatatud tuumori lüüsi sündroomi juhtudest, millest mõni lõppes surmaga. Tuumori lüüsi sündroomi riskitegurid on suur

kasvajakoormus, olemasolev krooniline neerupuudulikkus, oliguuria, dehüdratsioon, hüpotensioon ja happeline uriin. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida vastavalt kliinilisele näidustusele kiiresti ning kaaluda tuleb profülaktilist hüdratsiooni.

Maksakahjustus

Child Pugh C (raske) maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kuna sorafeniib elimineeritakse peamiselt maksa kaudu, võib raske maksakahjustusega patsientidel olla ravimi omastatavus suurem (vt lõike 4.2 ja 5.2).

Manustamine koos varfariiniga

Mõnedel sorafeniibiga ravi ajal varfariini saavatel patsientidel on harva täheldatud veritsust või INR väärtuse tõusu. Samaaegselt varfariini või fenprokumooni võtvaid patsiente tuleb protrombiini aja muutuste, INR väärtuste või kliiniliste veritsusepisoodide esinemise suhtes regulaarselt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Haava paranemise komplikatsioonid

Ametlikke uuringuid sorafeniibi mõju kohta haavade paranemisele ei ole läbi viidud. Sorafeniibiga ravi ajutine katkestamine on ettevaatusabinõuna soovitatav suurematele kirurgilistele protseduuridele minevatel patsientidel. Puuduvad soovitusel suurte operatsioonide järgselt ravi taasalustamise ajastamiseks. Seetõttu tuleb kliiniline otsus ravi taasalustamiseks sorafeniibiga pärast suurt kirurgilist operatsiooni langetada lähtuvalt haavaparanemise adekvaatsest protsessist.

Eakad

Teatatud on neerupuudulikkuse juhtudest. Kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimist.

Ravim-ravim koostoimed

Ettevaatus on soovitatav, kui sorafeniibi manustatakse koos ainetega, mida metaboliseeritakse/elimineeritakse valdavalt UGT1A1 (nt irinotekaan) või UGT1A9 vahendusel (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on soovitatav sorafeniibi manustamisel koos dotsetakseeliga (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine neomütsiini või teiste antibiootikumidega, mis häirivad tugevalt mao-sooletrakti mikrofloorat, võib viia sorafeniibi biosaadavuse vähenemiseni (vt lõik 4.5). Enne ravikuuri alustamist antibiootikumidega peab arvestama sorafeniibi plasmakontsentratsiooni vähenemise ohuga.

Kõrgemat suremust täheldati lamerakulise kopsuvähiga patsientide seas, keda raviti kombinatsioonis sorafeniibi ja platinahenditega. Kahes randomiseeritud uuringus mitteväikerakulise kopsuvähi, lamerakulise vähiga patsientide alagrupis oli paklitakseel-karboplatiin-sorafeniibravi saanud patsientidel üldise elulemuse HR 1,81 (95% CI 1,19; 2,74). Gemtsitabiin-tsisplatiin-sorafeniibravi saanud patsientidel oli üldise elulemuse HR 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Ükski surmapõhjus ei domineerinud, kuid hingamispuudulikkust, hemorraagiaid ja infektsioosseid kõrvaltoimeid esines rohkem patsientidel, keda raviti kombinatsioonis sorafeniibi ja platinahenditega.

Haigusepõhised hoiatused

Diferentseeritud kilpnäärme kartsinoom (DTC)

Enne ravi alustamist soovitatakse arstidel hoolikalt hinnata patsiendi prognoosi, arvestades haiguskolde maksimaalsete mõõtmete (vt lõik 5.1), haigusega seonduvate sümptomite (vt lõik 5.1) ja progressiooni määraga.

Kõrvaltoimete vähendamiseks võib osutuda vajalikuks sorafeniibiga ravi ajutine katkestamine või annuse vähendamine. Uuringus 5 (vt lõik 5.1) katkestati ravi 37% osalejatest ja 35% vähendati annust juba sorafeniib-ravi 1. tsükli ajal.

Annuse vähendamisest oli kõrvaltoimete leevendamisel kasu ainult osaliselt. Seetõttu on soovitatav korduvalt hinnata ravi kasu ja riski suhet, arvestades ravimi vähivastase toime ja selle taluvusega

Verejooks DTC korral

Võimaliku veritsusrisiki tõttu tuleb DTC-ga patsientidel enne sorafeniibi manustamist kasutada trahheaalset, bronhiaalset ja ösofageaalset infiltratsiooni ravimisel paikset teraapiat.

Hüpokaltseemia DTC korral

Sorafeniibi kasutamisel DTC-ga patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida vere kaltsiumisisaldust. Kliinilistes uuringutes esines hüpokaltseemiat sagedamini ja tõsisemal kujul DTC-ga patsientidel, eriti neil, kellel anamneesis oli hüoparatiireoidism, võrreldes neerurakulise või hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidega. Hüpokaltseemia 3. ja 4. astet esines vastavalt 6,8% ja 3,4% sorafeniibiga ravi saanud DTC-ga patsientidest (vt lõik 4.8). Tõsist hüpokaltseemiat tuleb tüsistuste, nt QT-intervalli pikenemise või *torsade de pointes*'i (vt lõik „QT-intervalli pikenemine“) vältimiseks ravida.

Türeotropiini (TSH) supressioon DTC korral

Uuringus 5 (vt lõik 5.1) täheldati sorafeniibiga ravitud patsientidel TSH sisalduse tõusu üle 0,5 mÜ/l. Sorafeniibi kasutamisel DTC-ga patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida TSH sisaldust.

Neerurakuline kartsinoom

MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) prognostilise rühma järgi kõrge riskiga patsiente ei kaasatud neerurakk-kartsinoomi III faasi kliinilisse uuringusse (vt uuring 1 lõigus 5.1) ning nendel patsientidel ei ole kasu-riski suhet hinnatud.

Teave abiainetete kohta

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsete ensüümide indutseerijad

Rifampitsiini manustamine 5 päeva jooksul enne sorafeniibi üksikannuse manustamist põhjustab keskmiselt 37% sorafeniibi AUC langust. Teised CYP3A4 aktiivsuse ja/või glükuroniseerimise indutseerijad (nt naistepuna, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja deksametasoon) võivad kiirendada sorafeniibi metabolismi ning sellega vähendada sorafeniibi kontsentratsiooni.

CYP3A4 inhibiitorid

Ketokonasool, tugevatoimeline CYP3A4 inhibiitor, manustatuna üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul tervetele meessoost vabatahtlikele ei mõjutanud 50 mg sorafeniibi ühekordse annuse AUC keskmist väärtust. Nende andmete põhjal võib väita, et tõenäoliselt ei ole sorafeniibi ja CYP3A4 inhibiitorite vahel farmakokineetilisi koostoimeid.

CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9 substraadid

Sorafeniib inhibeeris CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9 *in vitro* sarnase tugevusega. Siiski ei põhjustanud 2 korda päevas 400 mg sorafeniibi manustamine kliinilises farmakokineetilises uuringus samaaegselt CYP2B6 substraadi tsüklofosfamiidi või CYP2C8 substraadi paklitakseeliga kliiniliselt olulist inhibitsiooni. Need andmed viitavad sellele, et soovitatud annuse juures (400 mg kaks korda ööpäevas) ei pruugi sorafeniib olla *in vivo* CYP2B6 või CYP2C8 inhibiitor.

Lisaks ei põhjustanud sorafeniibi samaaegne kasutamine koos varfariiniga (CYP2C9 substraat) muutusi keskmises PT-INR-i väärtuses (võrrelduna platseeboga). Seega on ka kliiniliselt olulise CYP2C9 inhibitsiooni risk sorafeniibiga *in vivo* eeldatavalt madal. Siiski peab varfariini või fenprokumooni võtvatel patsientidel regulaarselt kontrollima INR-i (vt lõik 4.4).

CYP3A4, CYP2D6 ja CYP2C19 substraadid

Sorafeniibi manustamine koos midasolaami, dekstrometorfaani või omeprasooliga, mis on vastavalt tsütokroom CYP3A4, CYP2D6 ja CYP2C19 substraadid, ei mõjuta nende ravimite omastatavust. See viitab asjaolule, et sorafeniib ei ole nende tsütokroom P450 isoensüümide inhibiitor või indutseerija. Seetõttu on sorafeniibi farmakokineetiline koostoime nende ensüümide substraatidega ebatõenäoline.

UGT1A1 ja UGT1A9 substraadid

Sorafeniib inhibeeris *in vitro* UGT1A1 ja UGT1A9 vahendusel toimuvat glükuronisatsiooni. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada (vt allpool ja lõik 4.4).

In vitro uuringud CYP ensüümide indutseerimisest

CYP1A2 ja CYP3A4 aktiivsus ei muutu pärast ravi inimese hepatotsüütide kultuuri ja sorafeniibiga, see näitab, et sorafeniib tõenäoliselt ei ole CYP1A2 ja CYP3A4 indutseerija.

P-gp-substraadid

In vitro on näidatud, et sorafeniib inhibeerib transportvalku p-glükoproteiini (P-gp). Sorafeniibiga koosmanustamisel ei saa välistada P-gp substraadi, nt digoksiini plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Kombineerimine teiste anti-neoplastiliste ainetega

Kliinilistes uuringutes manustati sorafeniibi koos mitmete erinevate kasvajavastaste ainetega nende tavapäraselt kasutatavates annustes, sh gemtsitabiini, tsisplatiini, oksaliplatiini, paklitakseeli, karboplatiini, kapetsitabiini, doksorubitsiini, irinotekaani, dotsetakseeli ja tsüklofosfamiidiga. Sorafeniibil puudus kliiniliselt oluline toime gemtsitabiini, tsisplatiini, karboplatiini, oksaliplatiini või tsüklofosfamiidi farmakokineetikale.

Paklitakseel/karboplatiin

Paklitakseeli (225 mg/m²) ja karboplatiini (AUC = 6) manustamine koos sorafeniibiga (≤ 400 mg kaks korda ööpäevas), nii et sorafeniibi manustamisesse tehti 3-päevane paus (kaks päeva enne paklitakseeli/karboplatiini manustamist ja nende manustamise päev), ei mõjutanud oluliselt paklitakseeli farmakokineetikat.

Paklitakseeli (225 mg/m², üks kord 3 nädala järel) ja karboplatiini (AUC = 6) manustamisel koos sorafeniibiga (400 mg kaks korda ööpäevas, ilma pausita sorafeniibi manustamises) suurenes sorafeniibi ekspositsioon 47%, paklitakseeli ekspositsioon 29% ja 6-OH paklitakseeli ekspositsioon 50%. Karboplatiini farmakokineetika ei muutunud.

Need andmed näitavad, et paklitakseeli ja karboplatiini manustamisel koos sorafeniibiga ei ole vaja annuseid muuta, kui teha sorafeniibi manustamisesse 3-päevane paus (kaks päeva enne paklitakseeli/karboplatiini manustamist ning nende manustamise päev). Sorafeniibi ja paklitakseeli

ekspositsiooni suurenemise kliiniline tähtsus, kui sorafeniibi manustamisesse ei jäeta pausi, ei ole teada.

Kapetsitabiin

Kapetsitabiini (750...1050 mg/m² kaks korda ööpäevas päevadel 1-14 iga 21 päeva järel) ja sorafeniibi (200 mg või 400 mg kaks korda ööpäevas, pidev katkestamata manustamine) koosmanustamisel ei esinenud olulisi muutusi sorafeniibi ekspositsioonis, kuid kapetsitabiini ekspositsioon suurenes 15...50% ning 5-FU ekspositsioon 0...52%. Kapetsitabiini ja 5-FU ekspositsiooni väikse kuni mõõduka suurenemise kliiniline tähtsus manustamisel koos sorafeniibiga ei ole teada.

Doksorubitsiin/irinotekaan

Sorafeniibiga samaaegsel manustamisel suurenes doksorubitsiini AUC 21%. Koosmanustamisel irinotekaaniga, mille aktiivne metaboliit SN-38 metaboliseerub edasi UGT1A1 raja kaudu, suurenes SN-38 AUC 67...120% ja irinotekaani AUC 26...42%. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Dotsetakseel

Dotsetakseel (75 või 100 mg/m² manustatuna üks kord 21 päeva järel) koos sorafeniibiga (200 mg kaks korda ööpäevas või 400 mg kaks korda ööpäevas manustatuna 21-päevase dotsetakseeliga ravi tsükli 2...19. päevani, 3-päevase vaheajaga dotsetakseeli manustamiseks) põhjustab 36...80% dotsetakseeli AUC tõusu ja 16...32% C_{max} tõusu. Ettevaatus on soovitatav sorafeniibi manustamisel koos dotsetakseeliga (vt lõik 4.4).

Kombinatsioon teiste ainetega

Neomütsiin

Sorafeniibi enterohepaatiline ümbertöötlemine häirub koosmanustamisel mittesüsteemse antimikroobse aine neomütsiiniga, mida kasutatakse mao-sooletrakti mikrofloora hävitamiseks. Selle tulemusel väheneb sorafeniibi omastatavus (vt lõik 5.2 Metabolism ja eliminatsioon). Tervetel vabatahtlikel, keda raviti neomütsiiniga 5 päeva, vähenes sorafeniibi omastatavus keskmiselt 54%. Teiste antibiootikumide mõju ei ole uuritud, kuid see sõltub tõenäoliselt nende võimest häirida glükuronidaasse toimega mikroorganisme.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Sorafeniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh ka väärarenguid (vt lõik 5.3). Rottidel täheldati, et sorafeniib ja selle metaboliidid läbivad platsenta ja sorafeniib toimib lootele kahjulikult. Sorafeniibi ei tohi kasutada raseduse ajal ilma selge vajaduseta, ja ainult pärast hoolikat ema vajaduste ja loote riski kaalumist.

Imetamine

Ei ole teada, kas sorafeniib eritub rinnapiima. Loomadel eritusid sorafeniib ja/või tema metaboliidid piima. Kuna sorafeniib võib häirida imiku kasvu ja arengut (vt lõik 5.3), ei tohi naised sorafeniibiga ravi ajal rinnaga toita.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemused näitavad, et sorafeniib võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Ei ole andmeid, et sorafeniib mõjutaks autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid müokardi infarkt/isheemia, seedetrakti perforatsioon, ravimist põhjustatud hepatiit, hemorraagia ja hüpertensioon/hüpertensiivne kriis.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid diarröa, väsimus, alopeetsia, infektsioon, käe-jala nahareaktsioon (vastab MedDRA terminile palmar-plantarne erütrodüsesteesia) ja lööve.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Mitmetest kliinilistest uuringutest või turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on toodud tabelis 1, kasutades organsüsteemi klasse (MedDRA) ja esinemissagedust. Esinemissagedus on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõik kõrvaltoimed, mida on teatatud mitmetes kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon	follikuliit			
Vere- ja lümfisüsteemi häired	lümfopeenia	leukopeenia, neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkusreaktsioonid (sh naha-reaktsioonid ja urtikaaria), anafülaktiline reaktsioon	angioödeem	
Endokriinsüsteemi häired		hüpotüreoidism	hüpertüreoidism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia, hüpofosfaateemia	Hüpokalseemia, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpopglükeemia	dehüdratsioon		tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired		depressioon			

Organsüsteem i klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Närvisüsteemi häired		perifeerne sensoorne neuropaatia, düsgeusia	pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia*		entsefalopaatia ^o
Kõrva ja labürindi kahjustused		tinnitus			
Südame häired		südame paispuudulikkus*, müokardi isheemia ja infarkt*		QT-intervalli pikenemine	
Vaskulaarsed häired	hemorraagia (k.a seeditakti-*, hingamisteede-* ja ajuverejooks*), hüpertensioon	õhetus	hüpertensiivne kriis*		aneurüsmid ja arteridis-sektsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		rinorröa, düsfoonia	interstitsiaalse kopsuhaiguse sarnased juhud* (pneumoniit, kiirguspneumoniit, äge respiratoorne distress jne)		
Seedetrakti häired	diarröa, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus	stomatiit (sh suu kuivus ja glossodüünia), düspepsia, düsfaagia, gastroösofageaalne reflukshaigus	pankreatiit, gastriit, seedetrakti perforatsioon*		
Maksa ja sapiteede häired			bilirubiinisisalduse suurenemine ja ikterus, sapipõie-põletik, sapiteede põletik	ravimist põhjustatud hepatiit*	

Organsüsteem i klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	kuiv nahk, lööve, alopeetsia, käe-jala naha-reaktsioon**, erüteem, pruuritus	keratoakan-toom/naha lamerakk-kartsinoom, eksfoliativne dermatiit, akne, naha koorumine, hüperkeratoos	ekseem, <i>erythema multiforme</i>	kiiritus-tekkeline dermatiit, Stevens-Johnsoni sündroom, leukotsüto-klastiline vaskuliit, toksiline epidermaalne nekrolüüs*	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	artralgia	müalgia, lihaskrambid		rabdomüolüüs	
Neerude ja kuseteede häired		neerupuudu-likkus, proteiinuuria		nefrootiline sündroom	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		ereksiooni-häired	günekomastia		
Üldised häired ja manustamis-koha reaktsioonid	väsimus, valu (k.a suu-, kõhu-, luu-, tuumori- ja peavalu), palavik	jõuetus, gripilaadsed haigusnähud, limaskestade põletik			
Uuringud	kehakaalu langus, amülaasi aktiivsuse suurenemine, lipaaside aktiivsuse suurenemine	transami-naaside aktiivsuse ajutine suurenemine	vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse mööduv suurenemine, INR väärtuse muutused, protrombiini sisalduse muutused		

* Kõrvaltoimed võivad olla eluohtlikud või fataalsed. Need juhud esinevad aeg-ajalt või harvemini kui aeg-ajalt.

** Käte-jala nahareaktsioon vastab MedDRA terminile palmar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom.

° Teatatud turuletulekujärgselt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Südame paispuudulikkus

Firma poolt sponsoreeritud kliinilistes uuringutes teatati kõrvaltoimena esinenud südame paispuudulikkusest 1,9%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest (N = 2276). Uuringus 11213 (NRK) teatati südame paispuudulikkusega seotud kõrvaltoimetest 1,7% sorafeniibiga ravitud ja 0,7% platseebot saanud patsientidest. Uuringus 100554 (HTK) teatati nendest juhtudest 0,99% sorafeniibiga ravitud ja 1,1% platseebot saanud patsientidest.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Kliinilistes uuringutes esines teatud kõrvaltoimeid, nagu käe-jala nahareaktsioon, diarröa, alopeetsia, kehakaalu langus, hüpertensioon, hüpokaltseemia ja keratoakantoom/naha lamerakk-kartsinoom, oluliselt sagedamini diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel, võrreldes neerurakulise või hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringutes osalenud patsientidega.

Muutused laboratoorsetes analüüsides hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HTK, uuring 3) ja neerurakulise kartsinoomiga (NRK, uuring 1) patsientidel

Väga sageli teatati lipaaside ja amülaaside aktiivsuse suurenemisest. Uuringus 1 (NRK) ja uuringus 3 (HTK) esines sorafeniibi grupis CTCAE 3 ja 4 raskusastme lipaaside aktiivsuse suurenemist vastavalt 11% ja 9% patsientidest, võrreldes platseebogrupiga, kus seda esines vastavalt 7% ja 9% patsientidest. CTCAE 3 või 4 raskusastme amülaaside aktiivsuse suurenemisest uuringutes 1 ja 3 teatati sorafeniibi grupis vastavalt 1% ja 2% patsientidest, võrreldes platseebogruppidega, kus seda esines mõlemal juhul 3% patsientidest. Uuringus 1 teatati kliinilisest pankreatiidist kahel sorafeniibiga ravitud patsiendil 451st (CTCAE aste 4), uuringus 3 ühel sorafeniibiga ravitud patsiendil 297st (CTCAE aste 2) ja uuringu 1 platseebogrupis 1 patsiendil 451st (CTCAE aste 2).

Hüpfosfateemia oli väga sage laboratoorne leid; seda täheldati uuringus 1 ja uuringus 3 vastavalt 45% ja 35% sorafeniibiga ravitud patsientidest võrreldes platseebogruppidega, kus seda esines vastavalt 12% ja 11% patsientidest. CTCAE 3 raskusastme hüpfosfateemiat (1...2 mg/dl) esines uuringus 1 13% sorafeniibiga ravitud patsientidest ja 3% platseebot saanutest; uuringus 3 olid vastavad näitajad sorafeniibi grupis 11% ja platseebogrupis 2%. Uuringus 1 ei esinenud CTCAE 4 raskusastme hüpfosfateemiat (< 1 mg/dl) ei sorafeniibi ega platseebo grupis; uuringus 3 esines platseebogrupis üks CTCAE 4 raskusastme hüpfosfateemia juht. Sorafeniibiga seotud hüpfosfateemia etioloogia ei ole teada.

CTCAE 3 või 4 raskusastme laboratoorsete näitajate kõrvalekallete hulka, mida esines $\geq 5\%$ sorafeniibiga ravitud patsientidest, kuulusid lümfopeenia ja neutropeenia.

Hüpokaltseemiast teatati võrdlevates uuringutes 1 ja 3 vastavalt 12%-l ja 26,5%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest ning 7,5%-l ja 14,8%-l platseebot saanud patsientidest. Enamikul teatatud juhtudest oli tegemist madala astme hüpokaltseemiaga (CTCAE 1. ja 2. aste). CTCAE 3. astme hüpokaltseemiat (6,0...7,0 mg/dl) esines 1,1%-l ja 1,8%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest ning platseeborühmas 0,2% ja 1,1% patsientidest; CTCAE 4. astme hüpokaltseemiat (< 6,0 mg/dl) esines võrdlevates uuringutes 1 ja 3 vastavalt 1,1%-l ja 0,4%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest ning platseeborühmas 0,5% ja 0% patsientidest. Sorafeniibi raviga seostuva hüpokaltseemia etioloogia on teadmata.

Uuringutes 1 ja 3 täheldati kaaliumisisalduse vähenemist vastavalt 5,4%-l ja 9,5%-l sorafeniibiga ravi saanud patsientidest ning 0,7%-l ja 5,9%-l platseebot saanud patsientidest. Enamik teada antud hüpokaleemia juhtudest vastas madalale astmele (CTCAE 1. aste). Nendes uuringutes ilmnes CTCAE 3. astmele vastavat hüpokaleemiat 1,1%-l ja 0,4%-l sorafeniibiga ravi saanud patsientidest ning 0,2%-l ja 0,7%-l platseeborühma kuuluvatest patsientidest. CTCAE 4. astme hüpokaleemiast teateid ei olnud.

Muutused laboratoorsetes analüüsides diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel (uuring 5)

Hüpokaltseemiat esines 35,7% sorafeniibiga ravi saanud patsientidest, võrreldes 11,0% platseebot saanud patsientidega. Enamikul juhtudest oli tegemist madala astme hüpokaltseemiaga. CTCAE 3. astme hüpokaltseemiat esines 6,8% sorafeniibiga ravitud patsientidest ning platseeborühmas 1,9% patsientidest; CTCAE 4. astme hüpokaltseemiat esines 3,4% sorafeniibiga ravitud patsientidest ning platseeborühmas 1,0% patsientidest.

Teised uuringus 5 täheldatud kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes analüüsides on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel uuringu (uuring 5) toetelpimeda perioodi ajal teatatud ravist põhjustatud muutused laboratoorsetes analüüsides

Laboratoorne näitaja (esinemissagedus uuritud proovides, %-des)	Sorafeniib N = 207			Platseebo N = 209		
	Kõik astmed*	3. aste*	4. aste*	Kõik astmed*	3. aste*	4. aste*
Vere ja lümfisüsteemi häired						
Aneemia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Thrombotsütopeenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropeenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lümfopeenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Ainevahetus- ja toitumishäired						
Hüpokaleemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hüpfosfateemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Maksa ja sapiteede häired						
Suurenenud bilirubiini sisaldus	8,7	0	0	4,8	0	0
Suurenenud ALAT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Suurenenud ASAT	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Uuringud						
Suurenenud amülaasi aktiivsus	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Suurenenud lipaasi aktiivsus	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE), versioon 3,0.

** Sorafeniibiga seotud hüpfosfateemia etioloogia ei ole teada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sorafeniibi üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. Sorafeniibi suurim kliiniliselt kasutatud annus on 800 mg kaks korda ööpäevas. Selle annuse juures täheldatud kõrvaltoimed olid peamiselt diarröa ja dermatoloogilised nähud. Üleannustamise kahtlusel tuleb sorafeniibi võtmine katkestada ja rakendada vajadusel toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid,
ATC-kood: L01EX02

Sorafeniib on multikinaaside inhibiitor, millel on näidatud nii antiproliferatiivseid kui antiangiogeenseid omadusi nii *in vitro* kui ka *in vivo*.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Sorafeniib on multikinaasi inhibiitor, mis vähendab kasvaja rakkude proliferatsiooni *in vitro*. Sorafeniib inhibeerib tuumori kasvu atüümilistele hiirtele siirdatud inimese erinevate kasvajaalaste kudede ksenograaftides, millega kaasneb tuumori angiogeneesi vähenemine. Sorafeniib inhibeerib märklaudade aktiivsust tuumori raku sisesealt (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, ja FLT-3) ja tuumori veresoontes (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, ja PDGFR-β). RAF kinaasid on seriin/treoniin kinaasid, aga c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, ja PDGFR-β on retseptor türosiinkinaasid.

Kliiniline efektiivsus

Sorafeniibi kliinilist ohutust ja efektiivsust on uuritud hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HTK) patsientidel, kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomiga (NRK) ja diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga (DTC) patsientidel.

Hepatotsellulaarne kartsinoom

Uuring 3 (uuring 100554) oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelttime, platseebokontrolliga III faasi uuring, millesse oli kaasatud 602 hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsienti. Patsientide demograafilised näitajad ja haiguse tunnused uuringu alguses olid sorafeniibi- ja platseeborühmas võrreldavad järgmiste näitajate osas: staatus ECOG skaala järgi (staatus 0: 54% vs. 54%; staatus 1: 38% vs. 39%; staatus 2: 8% vs. 7%), TNM staadium (I staadium: < 1% vs. < 1%; II staadium: 10,4% vs. 8,3%; III staadium: 37,8% vs. 43,6%; IV staadium: 50,8% vs. 46,9%) ja BCLC staadium (staadium B: 18,1% vs. 16,8%; staadium C: 81,6% vs. 83,2%; staadium D: < 1% vs. 0%).

Uuring peatati pärast seda, kui üldise elulemuse planeeritud vaheanalüüs oli ületanud eelnevalt määratletud efektiivsuspiiri. See üldise elulemuse analüüs näitas sorafeniibi statistiliselt olulist paremust platseebo ees üldise elulemuse osas (HR: 0,69; p = 0,00058, vt tabel 3).

Child Pugh B maksakahjustusega patsientide kohta on sellest uuringust saadaval piiratud andmed ning uuringusse oli kaasatud vaid üks Child Pugh C patsient.

Tabel 3. Efektiivsuse tulemused hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringust 3 (uuring 100554)

Tõhususe parameeter	Sorafeniib (N = 299)	Platseebo (N = 303)	P-väärtus	HR (95% CI)
Üldine elulemus [mediaan, nädalad (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Aeg progressioonini [mediaan, nädalad (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*) = usaldusvahemik, HR (*hazard ratio*) = riskitiheduste suhe (sorafeniib platseebo suhtes)

* statistiliselt oluline, kuna p-väärtus oli madalam, kui eelnevalt määratletud O'Brien Fleming peatuspiir väärtusega 0,0077

** sõltumatu radioloogiline ülevaatus

Teine rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelttime, platseebokontrolliga III faasi uuring (uuring 4, 11849) hindas sorafeniibi kliinilist kasu 226-l kaugelearenenud hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsiendil. Selles Hiinas, Koreas ja Taiwanis läbi viidud uuringus leiti soodne sorafeniibi kasu-riski suhe (HR (üldine elulemus): 0,68, p = 0,01414) ja see kinnitas uuringu 3 tulemusi.

Mõlema uuringu (3 ja 4) eelnevalt määratletud tegurite osas (staatus ECOG skaala järgi, makroskoopilise vaskulaarse invasiooni ja/või ekstrahepaatiliste siirete olemasolu või puudumine)

soosis riskitiheduste suhe järjekindlalt sorafeniibi, mitte platseebot. Alagruppide uuriv analüüs vihjas vähem väjendunud raviefektile patsientidel, kellel uuringu alguses olid kaugmetastaasid.

Neerurakuline kartsinoom

Sorafeniibi ohutust ja efektiivsust kauglearenenud neerurakulise kartsinoomi ravis uuriti kahes kliinilises uuringus:

Uuring 1 (uuring 11213) oli 903 patsiendil läbiviidud III faasi rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga uuring. Uuringusse kaasati ainult need patsiendid, kellel oli heledarakuline neerukartsinoom ning madal või keskmine risk MSKCC järgi (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja progresseerumisvaba elulemus (PVE).

Umbes pooltel patsientidest oli ECOG staatus 0 ja pooled patsientidest olid MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) madalas prognostilises grupis.

PFS-i hindas pimemeetodil sõltumatu radioloog, kasutades RECIST-kriteeriume. PFS-analüüs hõlmas 342 juhtu 769 patsiendil. Mediaan PFS oli sorafeniibile randomiseeritud patsientidel 167 päeva ning platseebot saanud patsientidel 84 päeva (HR = 0,44; 95% CI: 0,35...0,55; $p > 0,000001$). Vanus, MSKCC prognostiline grupp, ECOG PS ja varasem ravi ei mõjutanud ravitoime suurust.

Vaheanalüüs (teine vaheanalüüs) üldise elulemuse hindamiseks viidi läbi hetkel, kui 903 patsiendist 367 olid surnud. Selle analüüsi nominaalne alfa väärtus oli 0,0094. Keskmine elulemus oli 19,3 kuud sorafeniibile randomiseeritud patsientidel võrreldes platseebogrupiga, kus elulemus oli 15,9 kuud (HR = 0,77; 95% CI: 0,63 – 0,95; $p = 0,015$). Selle analüüsi ajaks olid umbes 200 patsienti lülitatud platseebolt ümber sorafeniibi gruppi.

Uuring 2 oli II faasi ravi katkestamise uuring pahaloomuliste metastaasidega patsientidel, k.a neerurakuline vähk.

Sorafeniibiga ravi saanud stabiilse haigusega patsiendid randomiseeriti platseebote või sorafeniibiga ravi jätkumisele. Progresseerumisvaba elulemus oli sorafeniibi grupis märkimisväärselt pikem (163 päeva) kui platseebogrupis (41 päeva) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Diferentseeritud kilpnäärme kartsinoom (DTC)

Uuring 5 (uuring 14295) oli rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseeboga kontrollitud III faasi uuring, kuhu oli kaasatud 417 lokaalselt kauglearenenud või radioaktiivsele joodile allumatu metastaatilise diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsienti. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS), mille hindamisel kasutati pimendatud, sõltumatut, radioloogilist, RECIST kriteeriumitel põhinevat hinnangut. Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid üldine elulemus (OS), kasvaja ravivastuse määr ja ravivastuse kestus. Progresseerumise järgselt pakuti patsientidele võimalust jätkata uuringut avatud sorafeniibi ravirühmas.

Patsiendid kaasati uuringusse, kui nende haigus progresseerus 14 kuu möödumisel uuringusse registreerumisest ning neil oli diagnoositud radioaktiivsele joodile (RAI) allumatu DTC. RAI-le allumatut DTC-d defineeriti kui haiguskollet, mis ei näidanud RAI-skaneeringul joodi neeldumist või mille kumulatiivne RAI oli $\geq 22,2$ GBq või mis progresseerus pärast RAI-ravi 16 kuu möödumisel uuringusse registreerumisest või pärast kahte 16-kuulise vahega RAI-ravi.

Mõlemas ravirühmas olid patsientide uuringueelsed demograafilised ning haigusega seotud näitajad hästi tasakaalustatud. Metastaase oli kopsudes 86%-l, lümfisõlmedes 51%-l ja luudes 27%-l patsientidest. Enne uuringusse registreerumist olid patsiendid saanud kumulatiivselt radioaktiivset joodi aktiivsusega mediaanväärtuses ligikaudu 14,8 GBq. Valdaval osal patsientidest oli papillaarne kartsinoom (56,8%), vähem esines follikulaarset (25,4%) ja halvasti diferentseeritud kartsinoomi (9,6%).

PFS aja mediaanväärtus sorafeniibi rühmas oli 10,8 kuud, võrreldes 5,8 kuuga platseeborühmas (riskisuhe = 0,587; 95% usaldusvahemik (CI): 0,454; 0,758; ühepoolne $p < 0,0001$). Sorafeniibi toime

PFS-ile oli järjepidev sõltumata geograafilisest piirkonnast, vanusest üle või alla 60 eluaasta, soost, histoloogilisest alatüübist ning luumetastaaside olemasolust või puudumisest.

9 kuud pärast progressioonivaba elulemuse lõplikku analüüsi läbi viidud analüüs ei näidanud ravirühmade lõikes üldises elulemuses statistiliselt olulisi erinevusi (HR = 0,884; 95% CI: 0,633; 1,236, ühepoolne p-väärtus 0,236). Sorafeniibi ravirühmas ei saavutatud üldise elulemuse mediaani, platseeborühmas oli üldise elulemuse mediaanväärtus 36,5 kuud. 157 (75%) platseeborühma patsienti ja 61 (30%) sorafeniibirühma patsienti randomiseeriti avatud sorafeniibi ravirühma. Topeltpimedas raviperioodi kestuse mediaanväärtus oli sorafeniibi saavatel patsientidel 46 nädalat (vahemikus 0,3...135) ning platseebot saavatel patsientidel 28 nädalat (vahemikus 1,7...132).

RECIST kriteeriumitele vastavat täielikku ravivastust ei täheldatud. Üldine ravivastuse määr (täielik + osaline ravivastus) iga sõltumatu radioloogilise hinnangu kohta oli sorafeniibi ravirühmas (24 patsienti; 12,2%) kõrgem kui platseeborühmas (1 patsient; 0,5%); ühepoolne $p < 0,0001$. Sorafeniibiga ravitud osalise ravivastusega patsientidel oli ravivastuse kestuse mediaanväärtus 309 päeva (95% CI: 226; 505 päeva). Kasvaja maksimaalmõõtmel põhinev alamrühmade *post-hoc* analüüs näitas, et sorafeniib omab PFS-le platseebost paremat ravitoimet patsientidel, kellel kasvaja maksimaalmõõtmel olid 1,5 cm või suuremad [riskisuhe 0,54 (95% CI: 0,41...0,71)], arvuliselt madalamat toimet täheldati patsientidel, kelle kasvaja maksimaalmõõtmel olid alla 1,5 cm [riskisuhe 0,87 (CI: 0,40...1,89)].

Uuringu alguses kilpnäärme kartsinoomi sümptomite alusel alamrühmadesse jagatud patsientide *post-hoc* analüüs näitas, et sorafeniib omab platseebost positiivsemat toimet PFS-ile nii sümptomaatilistel kui ka asümptomaatilistel patsientidel. Progressioonivaba elulemuse riskisuhe oli sümptomitega (määratud uuringu alguses) patsientide alamrühmas 0,39 (95% CI: 0,21...0,72) ja asümptomaatiliste patsientide alamrühmas vastavalt 0,60 (95% CI: 0,45...0,81) vs platseebo

QT-intervalli pikenedamine

Kliinilises farmakoloogilises uuringus mõõdeti 31 patsiendil enne ravi ja ravi järgselt QT/QTc-intervalli. Võrreldes platseeboraviga uuringu alguses pikenesid pärast ühte 28-päevast ravitsükli maksimaalse sorafeniibi kontsentratsiooni juures QTcB 4 ± 19 ms ja QTcF 9 ± 18 ms võrra. Ravijärgsel EKG monitooringul ei olnud ühegi patsiendi QTcB või QTcF > 500 ms (vt lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab sorafeniibi, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alamrühmade kohta neeru ja neeruvaagna kartsinoomi (välja arvatud nefroblastoomi, nefroblastomatoosi, heledarakulise sarkoomi, mesoblastilise nefroomi, neeru medullaarse kartsinoomi ja rabdoidse neerukasvaja), maksa ja intrahepaatiliste sapiteede kartsinoomi (välja arvatud hepatoblastoomi) ja diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast sorafeniibi tablettide manustamist on keskmine suhteline biosaadavus võrreldes suukaudse lahusega 38...49%. Absoluutset biosaadavust ei ole teada. Pärast suukaudset manustamist saavutab sorafeniib maksimaalse plasmakontsentratsiooni ligikaudu 3 tunni pärast. Kui manustada koos kõrge rasvasisaldusega toiduga on sorafeniibi imendumine vähenenud 30% võrreldes tühja kõhu tingimustes manustamisega.

Keskmine C_{max} ja AUC suurenesid vähem kui proportsionaalselt annustes üle 400 mg kaks korda ööpäevas. Sorafeniibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* on 99,5%.

Sorafeniibi korduvmanustamise tulemusel 7 päeva jooksul tekib võrreldes üksikannuse manustamisega 2,5...7-kordne kumuleerumine. Sorafeniibi tasakaalukontsentratsioon saabub 7 päevaga; keskmise maksimaalse ja minimaalse kontsentratsiooni suhe on vähem kui 2.

Kaks korda ööpäevas 400 mg annustena manustatud sorafeniibi püsikontsentratsioone hinnati diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga, neerurakulise kartsinoomiga ja hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel. Kõige kõrgemat keskmist kontsentratsiooni täheldati diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel (ligikaudu kaks korda suurem kui neerurakulise kartsinoomiga ja hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel), kuigi varieeruvus oli kasvaja kõigi tüüpide lõikes suur. Kontsentratsiooni suurenemise põhjused diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel on teadmata.

Biotransformatsioon ja eritumine

Sorafeniibi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 25...48 tundi. Sorafeniib metaboliseerub peamiselt maksas, läbides oksüdatiivse metabolismi, mida vahendab CYP3A4, samuti glükuronidatsiooni teel, mida vahendab UGT1A9. Sorafeniibi konjugaadid võivad mao-sooletraktis bakteriaalse glükuronidaasi toimel laguneda, võimaldades konjugeerimata toimeaine reabsorptsiooni. Neomütsiini koosmanustamisel see protsess häirub, mistõttu sorafeniibi biosaadavus väheneb keskmiselt 54%.

Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes moodustab sorafeniib umbes 70...85% tsirkuleerivast ainest. Sorafeniibil on identifitseeritud kaheksa metaboliiti, millest viis on sedastatud plasmas. Peamisel plasmas tsirkuleerival sorafeniibi metaboliidil (püridiin N-oksiid) on *in vitro* sarnane tugevus sorafeniibiga. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes moodustab see metaboliit umbes 9...16% tsirkuleerivast ainest.

Suukaudselt lahusena 100 mg annuse manustamise järgselt, eritus 96% annusest 14 päeva jooksul; 77% eritus roojaga ja 19% annusest glükuronideeritud metaboliitidena. Muutumatul kujul sorafeniibi (moodustas annusest 51%) sedastati roojast, kuid mitte uriinist, mis viitab sellele, et muutumatul kujul toimeaine sapiga eritumine võib mõjutada sorafeniibi eliminatsiooni.

Farmakokineetika populatsiooni erirühmadel

Demograafiliste andmete analüüsi põhjal ei ole seost farmakokineetika ning vanuse (kuni 65 aastat), soo või kehakaalu vahel.

Lapsed

Sorafeniibi farmakokineetilisi uuringuid lastel ei ole läbi viidud.

Rass

Valgenahaliste ja asiaatide vahel kliiniliselt asjakohaseid erinevusi farmakokineetikas ei ole.

Neerukahjustus

Neljas I faasi kliinilises uuringus oli tasakaalukontsentratsiooni tingimustes sorafeniibi omastatavus sarnane nii kerge või mõõduka neerukahjustusega kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kliinilises farmakoloogilises uuringus (sorafeniibi üksikannus 400 mg) ei täheldatud ei normaalse neerufunktsiooniga ega kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel suhet sorafeniibi omastatavuse ja neerufunktsiooni vahel. Dialüüsi vajavate patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Child-Pugh A või B (kerge kuni mõõduka) maksakahjustusega hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HCC) patsientidel olid omastatavuse näitajad võrreldavad ning jäid samadesse piiridesse kui ilma maksakahjustuseta patsientidel. Sorafeniibi farmakokineetika (PK) Child-Pugh A või B-ga ilma HCC-ta patsientidel oli sarnane PK-ga tervetel vabatahtlikel. Puuduvad andmed patsientide kohta,

kellel on Child-Pugh C (tõsine) maksakahjustus. Sorafeniib eritub peamiselt maksa kaudu ning omastatavus võib sellel patsiendirühmal suureneeda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sorafeniibi prekliinilist ohutusprofiili hinnati hiirtel, rottidel, koertel ja küülikutel.

Korduvtoksilisuse uuringutes ilmnemised muutused (degeneratsioonid ja regeneratsioonid) erinevates organites ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kui oodatavad kliinilised ekspositsioonid (põhineb AUC võrdlustel).

Pärast korduvaid annuseid noortele ja kasvavatele koertele, täheldati toimeid luudele ja hammastele ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kliinilisest ekspositsioonist. Muutused sisaldasid reieluu kasvuplaadi ebaregulaarset paksenemist, luuüdi hüpotsellulaarsust lisaks muutunud kasvuplaadile ning hammaste sisalduse muutusi. Sarnaseid toimeid täiskasvanud koertel ei ilmnenu.

Genotoksilisuse uuringud viidi läbi standardprogrammiga; metaboolse aktivatsiooni juuresolekul sagesid klastogeensuse uuringutes *in vitro* imetaja rakuliinides (Hiina hamstri ovariaarakud) kromosoomide struktuurimuutused. Ames'i testis või *in vivo* hiire mikronukleuste testis ei osutunud sorafeniib genotoksiliseks. Üks vaheprodukt tootmisprotsessis, mis on ka lõplikus toimeaines olemas (< 0,15%), osutus mutageenseks *in vitro* bakteriraku testis (Ames'i test). Lisaks oli genotoksilisuse testide paketi testitud sorafeniibi partiiis PAPE sisaldus 0,34%.

Kartsinogeensuse uuringuid sorafeniibiga läbi viidud ei ole.

Sorafeniibi toime hindamiseks fertiilsusele ei ole loomadel spetsiifilisi uuringuid läbiviidud.

Siiski võib oodata kõrvaltoimeid fertiilsusele nii meestel kui naistel, sest korduvannuse uuringutes loomadel ilmnemised isas- ja emasloomadel muutused reproduktiivorganites ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kui oodatavad kliinilised ekspositsioonid (põhineb AUC võrdlustel). Tüüpilised muutused rottidel olid munandite, munandimanuste, prostata ja seemnepõite degeneratsioon ja retardatsioon. Emastel rottidel ilmnemised *corpora lutea* tsentraalne nekroos ja follikulaarse arengu pidurdumine munasarjades. Koertel ilmnemised munandites tubulaarne degeneratsioon ja oligospermia.

Sorafeniib on embrüotoksiline ja teratogeenne rottidel ja küülikutel ekspositsioonide juures, mis on väiksemad kliinilisest ekspositsioonist. Ilmnemised toimeteks olid emaslooma ja loote kaalu vähenemine, loote resorptsiooni ja väliste ning vistseraalsete malformatsioonide suurem esinemissagedus.

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et sorafeniibtosilaat on potentsiaalselt püsiv, bioakumuleeruv ja keskkonnale mürgine. Keskkonnariskide hindamise teave on kättesaadav ravimi Euroopa avalikus hindamisaruandes (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

naatriumkrooskarmelloos
mikrokristalliline tselluloos
hüpromelloos
naatriumlaurüülsulfaat
magneesiumstearaat

Tableti kate

hüpromelloos (E464)
makrogool (E1521)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

112 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiinium-alumiinium perforeeritud üheannuselises blisterpakendis, mis on pakendatud kartongkarpi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravimpreparaat võib olla ohtlik keskkonnale. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1696/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sorafenib Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

sorafenibum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 200 mg sorafeniibi (tosilaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

112 x 1 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Hispaania

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/22/1696/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sorafenib Accord #200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sorafenib Accord 200 mg tabletid

sorafenibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Accord

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Sorafenib Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid sorafeniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sorafenib Accord ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sorafenib Accord'i võtmist
3. Kuidas Sorafenib Accord'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sorafenib Accord'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sorafenib Accord ja milleks seda kasutatakse

Sorafenib Accord'i kasutatakse maksavähi (*hepatotsellulaarne kartsinoom*) raviks.

Sorafenib Accord'i kasutatakse ka neeruvähi raviks (*kaugelearenenud neerurakuline kartsinoom*) kaugelearenenud staadiumis, kui standardne ravi ei ole suutnud haigust peatada või seda ei ole peetud sobivaks.

Sorafenib Accord'i kasutatakse kilpnäärmevähi (diferentseeritud kilpnäärme kartsinoom) raviks.

Sorafenib Accord on niinimetatud *multikinaaside inhibiitor*. Tema toime põhineb vähirakkude kasvu aeglustamises ja vähirakkude kasvuks vajaliku verevarustuse äralõikamises.

2. Mida on vaja teada enne Sorafenib Accord'i võtmist

Sorafenib Accord'i ei tohi võtta

- **kui olete sorafeniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sorafenib Accord'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Sorafenib Accord

- **Kui teil on probleeme nahaga.** Sorafenib Accord võib põhjustada nahalöövet ja nahareaktsioone, eriti kätel ja jalgadel. Tavaliselt ravib seda arst. Kui ravida ei saa, võib arst ravi katkestada või üldse lõpetada.
- **Kui teil on kõrge vererõhk.** Sorafenib Accord võib tõsta vererõhku. Tavaliselt teie arst jälgib seda ning vajadusel annab teile vastavaid ravimeid.
- **Kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm** (veresooneina laienemine ja nõrgenemine) **või veresooneina rebend.**
- **Kui teil on suhkurtõbi.** Vere madala suhkrusisalduse tekkeriski vähendamiseks tuleb suhkurtõvega patsientidel mõõta regulaarselt vere glükoosisisaldust ja hinnata kasutatava diabeediravimi annuse muutmise vajadust.
- **Kui teil on probleeme verejooksudega või te võtate varfariini või fenprokumooni.** Ravi Sorafenib Accord'iga suurendab verejooksude ohtu. Kui te võtate varfariini või fenprokumooni

st ravimeid mis vedeldavad verd ja hoiavad ära trombide tekke, võib teil olla suurenenud risk verejooksude tekkeks.

- **Kui teil on valud rindkeres või südameprobleemid.** Teie arst võib otsustada ravi katkestada või üldse lõpetada.
- **Kui teil on südame töö häired**, nagu näiteks ebatavalised elektrilised signaalid, nn „QT-intervalli pikenemine“.
- **Kui te lähete operatsioonile või kui teil oli hiljuti operatsioon.** Sorafenib Accord võib mõjutada teie haavade paranemist. Tavaliselt jäetakse teil ravi Sorafenib Accord'iga enne operatsiooni ära. Teie arst otsustab, millal Sorafenib Accord'iga uuesti alustada.
- **Kui te võtate irinotekaani või dotsetakseeli**, mis on samuti vähiravimid. Sorafenib Accord võib nende ravimite toimet ja eriti kõrvaltoimeid võimendada.
- **Kui te võtate neomütsiini või teisi antibiootikume.** Sorafenib Accord'i toime võib väheneda.
- **Kui teil on raske maksakahjustus.** Teil võib selle ravimi võtmise ajal esineda tõsisemaid kõrvaltoimeid.
- **Kui teil on halvenenud neerutalitlus.** Arst jälgib teie vedelike ja elektrolüütide tasakaalu.
- **Fertiilsus.** Sorafenib Accord võib vähendada fertiilsust nii meestel kui naistel. Kui te olete mures, pidage nõu arstiga.
- Ravi ajal võib tekkida **soolemulgustus (seedetrakti perforatsioon)** (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Sellisel juhul katkestab arst ravi.
- **Kui teil on kilpnäärmevähk.** Arst jälgib kaltsiumi ja kilpnäärmehormooni sisaldust teie veres.
- **Kui teil tekivad järgmised sümptomid, võtke kohe ühendust oma arstiga, sest need võivad olla eluohtlikud:** iiveldus, raskendatud hingamine, südame rütmihäired, lihaskrambid, krampihood, uriini hägunemine ja väsimus. Neid võivad põhjustada ainevahetuse tüsistused, mis võivad tekkida vähi ravimisel ning mida põhjustavad surevate vähirakkude lagunemisel tekkivad ained (tuumori lüüsi sündroom (TLS)). Need võivad põhjustada neerutalitluse muutusi ja ägedat neerupuudulikkust (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Rääkige oma arstile, kui teil tekib mõni nendest toimetest. Te võite vajada nende puhul ravi, või otsustab teie arst Sorafenib Accord'i annust muuta või ravi üldse katkestada (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Lapsed ja noorukid

Sorafenibi kasutamist lastel ja noorukitel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Sorafenib Accord

Mõned ravimid võivad mõjutada Sorafenib Accord'i toimet, või mõjutab Sorafenib Accord nende toimet. Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid:

- rifampitsiin, neomütsiin või teised infektsioonide raviks kasutatavad ravimid (**antibiootikumid**);
- naistepuna - taimne **antidepressant**;
- fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal - **epilepsia** ja teiste sarnaste seisundite raviks;
- deksametasoon - **kortikosteroid**, mida kasutatakse mitmesuguste seisundite raviks;
- varfariin või fenprokumoon - antikoagulandid, mida kasutatakse **verehüüvete moodustumise vältimiseks**;
- doksorubitsiin, kapetsitabiin, dotsetakseel, paklitakseel ja irinotekaan, mis on **vähiravimid**;
- digoksiin - kerge kuni mõõduka **südamepuudulikkuse** ravim.

Rasedus ja imetamine

Vältige rasestumist, kui teid ravitakse Sorafenib Accord'iga. Kui teil on oht rasestuda, kasutage ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid. Kui te rasestute ravi ajal Sorafenib Accord'iga, teavitage sellest viivitamatult oma arsti, kes otsustab ravi jätkamise üle.

Ravi ajal Sorafenib Accord'iga ei tohi last imetada, kuna see ravim võib häirida teie lapse kasvu ja arengut.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole andmeid, et Sorafenib Accord mõjutab autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Sorafenib Accord sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Sorafenib Accord'i võtta

Sorafenib Accord'i soovitatav annus täiskasvanutele on kaks 200 mg tabletti korraga, kaks korda ööpäevas.

See annab ööpäevaseks koguanuseks 800 mg või 4 tabletti ööpäevas.

Neelake Sorafenib Accord'i tabletid alla koos klaasitäie veega, kas ilma toiduta või koos madala või keskmise rasvasisaldusega toiduga. Ärge võtke seda ravimit kõrge rasvasisaldusega toiduga, see võib muuta Sorafenib Accord'i vähem toimivaks. Kui teil on plaanis süüa kõrge rasvasisaldusega toitu, võtke tabletid vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Seda ravimit on oluline võtta iga päev enam-vähem samal kellaajal, et veres oleks püsiv tase.

Tavaliselt võtate te seda ravimit niikaua, kuni ilmnevad kliinilised paranemise tundemärgid ja teil ei teki talumatuid kõrvaltoimeid.

Kui te võtate Sorafenib Accord'i rohkem, kui ette nähtud

Öelge otsekohe oma arstile kui teie (või keegi teine) on võtnud suurema, kui teile määratud Sorafenib Accord'i annuse. Sorafenib Accord'i üleannustamine tekitab kõrvaltoimeid suurema tõenäosusega või on need raskema kuluga, eriti kõhulahtisus ja nahareaktsioonid. Teie arst võib teile öelda, et selle ravimi võtmine tuleb lõpetada.

Kui te unustate Sorafenib Accord'i võtta

Kui te unustasite annuse võtta, võtke see niipea kui see teile meenub. Kui on lähedal juba järgmise annuse võtmise aeg, ärge võtke unustatud annust ja jätkake plaanipäraselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. See ravim võib mõjutada ka mõnede vereanalüüside tulemusi.

Väga sagedad kõrvaltoimed: (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- kõhulahtisus;
- halb enesetunne (*iiveldus*);
- nõrkuse- või väsimustunne (*kurnatus*);
- valu (sh suuvalu, kõhuvalu, peavalu, luuvalu, tuumorivalu);
- juuste väljalangemine (*alopeetsia*);
- kuumad või valulikud peopesad või tallaalused (*käe-jala nahareaktsioon*);
- sügelus või lööve;
- oksendamine;
- veritsus (k.a aju-, sooleseina- ja hingamisteede veritsus, *hemorraagia*);
- kõrge vererõhk või vererõhu tõus (*hüpertensioon*);
- infektsioonid;
- isutus (*anoreksia*);
- kõhukinnisus;
- liigesvalu (*artralgia*);

- palavik;
- kehakaalu langus;
- naha kuivus.

Sagedad kõrvaltoimed: (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- gripisarnane haigus;
- seedehäired (*düspepsia*);
- neelamisraskused (*düsfaagia*);
- põletikuline või kuiv suu, keelevalu (*stomatiit ja limaskestapõletik*);
- vere madal kaltsiumisisaldus (*hüpokaltseemia*);
- vere madal kaaliumisisaldus (*hüpokaleemia*);
- vere madal suhkrusisaldus (*hüpoglükeemia*);
- lihasevalu (*müalgia*);
- sõrmede ja varvaste häirunud tundlikkus, sh kipitus või tuimus (*perifeerne sensoorne neuropaatia*);
- depressioon;
- ereksiooniprobleemid (*impotentsus*);
- hääle muutused (*düsfoonia*);
- akne;
- põletikuline, kuiv või kestendav nahk (*dermatiit, naha deskvamatsioon*);
- südamepuudulikkus;
- südamerabandus (*südamelihase infarkt*) või valu rinnus;
- tinnitus (*helin/kumin kõrvus*);
- neerupuudulikkus;
- liiga suur valgusisaldus uriinis (*proteinuuria*);
- üldine nõrkus või jõuetus (*asteenia*);
- vere valgeliblede arvu langus (*leukopeenia ja neutropeen*);
- vere punaliblede arvu langus (*aneemia*);
- madal trombotsüütide arv veres (*trombotsütopeen*);
- karvanääpsupõletik (*follikuliit*);
- kilpnäärme alatalitus (*hüpotüreoidism*);
- madal naatriumisisaldus veres (*hüponatreemia*);
- muutused maitse tajumises (*düsgeusia*);
- näo ja tihti ka teiste nahapiirkondade punetus (*õhetus*);
- nohu (*rinorröa*);
- kõrvetised (*gastroösofageaalne reflukshaigus*);
- nahavähk (*keratoakantoom/naha lamerakk-kartsinoom*);
- naha pindmise kihi paksenemine (*hüperkeratoos*);
- äkiline tahtmatu lihase kokkutõmbumine (*lihaskramp*).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- mao limaskesta põletik (*gastriit*);
- kõhunäärmepõletikust põhjustatud valu kõhus, sapipõiepõletik ja/või sapiteede põletik;
- naha või silmavalgete kollasus (*kollatõbi*), mis on põhjustatud sapipigmentide suurest sisaldusest (*hüperbilirubineemia*);
- allergialaadsed reaktsioonid (k.a nahareaktsioonid ja nõgestõbi);
- dehüdratsioon;
- rinnanäärmete suurenemine (*günekomastia*);
- hingamisraskus (*kopsuhaigus*);
- ekseem;
- kilpnäärme ületalitus (*hüpertüreoidism*);
- mitmesuguse kujuga nahakahjustused (*multiformne erüteem*);
- ebanormaalselt kõrge vererõhk;
- sooleseina mulgustumine (*seedetrakti perforatsioon*);
- aju tagumise poole pöörduv turse, mis võib olla seotud peavalu, teadvusehäirete, tõmbluste ja nägemishäiretega, k.a nägemise kaotus (*pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia*);
- äkki tekkinud, raske allergiline reaktsioon (*anafülaktiline reaktsioon*).

Harva esinevad kõrvaltoimed: (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- allergiline reaktsioon koos nahatursega (nt näol, keelel), mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskusi (*angioödeem*);
- ebatavaline südamerütm (*QT-intervalli pikenemine*);
- maksapõletik, mis võib põhjustada iiveldust, oksendamist, kõhuvalu ja nahakollasust (*ravimist põhjustatud hepatiit*);
- päikesepõletusele sarnanev lööve, mis võib esineda eelnevalt kiiritusravile eksponeeritud nahal ning võib olla tõsine (*kiiritustekkeline dermatiit*);
- naha ja/või limaskestade tõsine reaktsioon, millega võib kaasneda valulike villide ja palaviku teke, sh naha ulatuslik irdumine (*Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs*);
- ebatavaline lihaste kahjustus, mis võib põhjustada probleeme neerudega (*rabdomüolüüs*);
- neerukahjustus, mis põhjustab suures koguses valgu eritumist uriiniga (*nefrootiline sündroom*);
- naha veresoonte põletik, mis võib põhjustada löövet (*leukotsütoklastiline vaskuliit*).

Teadmata: (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- ajufunktsiooni kahjustumine (*entsefalopaatia*), mille sümptomiteks võivad olla unisus, muutused käitumises või segasusseisund;
- veresoone seinajärgne laienemine ja nõrgenemine või rebend (*aneürüsmid ja arteridissektsioonid*);
- iiveldus, raskendatud hingamine, südame rütmihäired, lihaskrambid, krambid, uriini hägunemine ja väsimus (*tuumori lüüsi sündroom (TLS)*) (vt lõik 2).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sorafenib Accord'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sorafenib Accord sisaldab

- **Toimeaine** on sorafeniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg sorafeniibi (tosilaadina).
- **Teised** koostisosad on

Tableti sisu: naatriumkroskarmelloos, mikrokristalliline tselluloos, hüpromelloos, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat. Vt lõik 2 „Sorafenib Accord sisaldab naatriumi“.

Tableti kate: hüpromelloos (E464), makrogool (E1521), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172).

Kuidas Sorafenib Accord välja näeb ja pakendi sisu

Sorafenib Accord 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punased, ümmargused, kaksikkumerad, kaldservadega, 12,0 mm läbimõõduga, mille ühel poolel on pime trükk „H1“ ja teine pool on sile.

112 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti alumiinium-alumiinium perforatsioonilise üheannuselises blisterpakendis, mis on pakendatud kartongkarpi.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.