

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sorafenib Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg sorafenibo (*sorafenibum*) (tosilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tabletės yra raudonos, apvalios, abipusiai išgaubtos, su nuožulniais kraštais, 12 mm skersmens, dengtos plėvele, vienoje jų pusėje yra įspausta „H1“, kita pusė lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hepatoceliulinė karcinoma

Sorafenib Accord skirtas hepatoceliulinės karcinomos gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Inkstų ląstelių karcinoma

Sorafenib Accord skirtas progresavusios inkstų ląstelių karcinomos gydymui pacientams, kuriems buvo neveiksmingas arba netinka gydymas, kurio pagrindas yra interferonas alfa arba interleukinas-2.

Diferencijuota skydliaukės karcinoma

Sorafenib Accord skirtas progresuojančios, vietškai pažengusios arba metastazavusios, diferencijuotos (papilinės/folikulinės/Hürthle ląstelių) skydliaukės karcinomos, atsparios radioaktyviajam jodui, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Sorafenib Accord turi prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Suaugusiems rekomenduojama vartoti po 400 mg Sorafenib Accord (dvi 200 mg tabletės) 2 kartus per parą (atitinka 800 mg paros dozę).

Reikia gydyti tol, kol klinikinis poveikis yra palankus arba iki pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Dozavimo keitimas

Įtarus, kad prasidėjo nepageidaujama reakcija, gali prireikti sorafenibo vartojimą laikinai nutraukti arba mažinti dozę.

Prireikus dozę mažinti hepatoceliulinės karcinomos (angl. *hepatocellular carcinoma, HCC*) ir progresavusios inkstų ląstelių karcinomos (angl. *renal cell carcinoma, RCC*) gydymo metu, vartojama po dvi 200 mg sorafenibo tabletes vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Prireikus dozę mažinti diferencijuotos skydliaukės karcinomos gydymo metu, Sorafenib Accord dozę reikia sumažinti iki 600 mg sorafenibo per parą, vartojant padalytas dozes (po dvi 200 mg tabletes ir po vieną 200 mg tabletę su dvylikos valandų pertrauka).

Prireikus dar mažinti dozę, Sorafenib Accord dozę galima sumažinti iki 400 mg sorafenibo per parą, vartojant padalytas dozes (po dvi 200 mg tabletes su dvylikos valandų pertrauka) ir, jei reikia, dozę galima sumažinti iki vienos 200 mg tabletės vieną kartą per parą. Susilpnėjus nehematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms, Sorafenib Accord dozę galima padidinti.

Vaikų populiacija

Sorafenib Accord saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams < 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Senyviems (vyresniems negu 65 metų) žmonėms dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Jeigu yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Apie pacientų, kuriems reikalinga dializė, gydymą šiuo vaistiniu preparatu duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Patariama tirti skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas (Child Pugh A klasė) arba vidutinio sunkumo (Child Pugh B klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Apie pacientų, kuriems yra sunkus (Child Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą šiuo vaistiniu preparatu duomenų nėra (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Sorafenib Accord skirtas vartoti per burną.

Sorafenibo rekomenduojama gerti nevalgius arba valgant neriebų arba vidutinio riebumo maistą. Jei pacientas ketina valgyti riebų maistą, sorafenibo tablečių reikia gerti ne mažiau kaip 1 val. prieš valgį arba 2 val. po valgio. Tabletes reikia nuryti užsigeriant stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis odai

Dažniausios nepageidaujamos sorafenibo reakcijos yra plaštakų ir pėdų odos reakcija (delnų ir padų eritrodizestezija) bei išbėrimas. Pagal bendrojo toksiškumo kriterijus (angl. *Common Toxicity Criteria, CTC*) išbėrimas ir plaštakų bei pėdų odos reakcija paprastai būna I arba II laipsnio ir dažniausiai atsiranda per pirmąsias šešias gydymo sorafenibu savaites. Toksinio poveikio odai slopinimo priemonės yra lokalus simptomų lengvinimas, laikinas gydymo sorafenibu pertraukimas ir (arba) dozės keitimas, o tuo atveju, jeigu poveikis sunkus ir išsilaikantis, gydymo sorafenibu nutraukimas visam laikui (žr. 4.8 skyrių).

Hipertenzija

Pastebėta, kad sorafenibu gydomiems pacientams dažniau pasireiškia arterinė hipertenzija. Paprastai ji būna lengva arba vidutinio sunkumo, atsiranda gydymo pradžioje ir reaguoja į įprastinį antihipertenzinį gydymą. Gydymo metu reikia reguliariai matuoti kraujospūdį, o pasireiškusią hipertenziją gydyti įprastiniu būdu. Jei hipertenzija sunki ar išsilaikanti arba jeigu nepaisant antihipertenzinio gydymo prasideda hipertenzinė krizė, svarstyti sorafenibo vartojimo nutraukimas visam laikui (žr. 4.8 skyrių).

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

Kraujagyslių endotelinio augimo faktoriaus (KEAF) reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nedideliuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti Sorafenib Accord, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Hipoglikemija

Buvo pranešta apie gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimą sorafenibu gydomiems pacientams, kuris kai kuriais atvejais pasireiškia klinikiniais simptomais, ir dėl sąmonės netekimo gali prireikti hospitalizuoti pacientus. Jeigu atsirado simptomus sukelianti hipoglikemija, sorafenibo vartojimą reikia laikinai nutraukti. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams reikia reguliariai tikrinti gliukozės kiekį kraujyje, kad būtų įvertinta, ar reikia koreguoti vaistinių preparatų nuo cukrinio diabeto dozę.

Hemoragija

Vartojant sorafenibo gali padidėti kraujavimo rizika. Jeigu prasidėjusius kraujavimo reiškinius reikia gydyti, svarstyti sorafenibo vartojimo nutraukimas visam laikui (žr. 4.8 skyrių).

Širdies išemija ir (arba) infarktas

Atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo, dvigubai koduoto tyrimo metu (1 tyrimas, žr. 5.1 skyrių) staiga atsiradusių širdies išemijos ar miokardo infarkto reiškinių dažnis sorafenibo vartojusiems tiriamiesiems buvo didesnis negu vartojusiems placebo (atitinkamai 4,9 % ir 0,4 %). 3 tyrimo (žr. 5.1 skyrių) staiga atsiradusių širdies išemijos ar miokardo infarkto reiškinių dažnis sorafenibo vartojusiems tiriamiesiems buvo 2,7 %, palyginti su 1,3 % vartojusiems placebo. Pacientai, kurie sirgo nestabilią krūtinės angina arba kuriuos neseniai ištiko miokardo infarktas, šiuose tyrimuose nedalyvavo. Atsiradus širdies išemijai arba ištikus miokardo infarktui, svarstyti gydymo sorafenibu nutraukimas laikinai arba visam laikui (žr. 4.8 skyrių).

QT intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad sorafenibas pailgina QT/QTc intervalą (žr. 5.1 skyrių), kas gali padidinti skilvelinės aritmijos riziką. Sorafenibą vartojančius pacientus, kuriems išsivystė arba gali išsivystyti QTc intervalo pailgėjimas, pvz., pacientus, sergančius įgimtu ilgo QT intervalo sindromu, pacientus, gydomus didelėmis kumuliacinėmis antraciklinų dozėmis, pacientus, vartojančius tam tikrus antiaritminius vaistinius preparatus ar kitus vaistinius preparatus, kurie gali sukelti QT pailgėjimą, ir tuos, kurių sutrikusi elektrolitų pusiausvyra, pvz., yra hipokalemija, hipokalcemija ar hipomagnemija, reikia gydyti atsargiai. Gydam šiuos pacientus sorafenibu, svarstyti dėl šio gydymo periodiškai atlikti elektrokardiogramas ir stebėti elektrolitų kiekį (magnio, kalio, kalcio).

Virškinimo trakto perforacija

Virškinimo trakto perforacija yra nedažnas reiškinys, pasireiškęs mažiau nei 1 % pacientų, vartojusių sorafenibą. Kai kuriais atvejais tai nebuvo susiję su nustatytu intraabdominaliniu naviku. Gydytas sorafenibu turi būti nutraukiamas (žr. 4.8 skyrių).

Naviko lizės sindromas (NLS)

Vykdant pacientų, kurie buvo gydomi sorafenibu, stebėjimą poregistraciniu laikotarpiu, gauta pranešimų apie NLS atvejus; kai kurie iš jų buvo mirtini. Prie NLS rizikos veiksnių priskiriama didelė naviko keliama našta, anksčiau diagnozuotas lėtinis inkstų nepakankamumas, oligurija, dehidratacija, hipotenzija ir rūgšti šlapimo terpė. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti ir nedelsiant gydyti, jeigu yra klinikinių indikacijų, taip pat apsvarstyti būtinybę profilaktiškai skirti skysčių.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Apie pacientų, kuriems yra sunkus (Child Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą šiuo vaistiniu preparatu duomenų nėra. Kadangi sorafenibas eliminuojamas daugiausiai per kepenis, pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme vaistinio preparato ekspozicija gali padidėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Varfarino vartojimas

Kai kuriems sorafenibu gydomiems pacientams, pradėjusiems vartoti varfarino, nedažnais atvejais atsirado kraujavimo reiškiniai arba padidėjo tarptautinis normalizuotas santykis (TNS). Gydyti pacientus, kurie kartu vartoja varfarino arba fenpropionono, reikia reguliariai sekti, ar nepakito protrombino laikas (PL) bei TNS ir ar neatsirado klinikinio kraujavimo epizodų (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Žaizdų gijimo komplikacijos

Specifinių tyrimų, kuriais būtų nustatinėtas sorafenibo poveikis žaizdų gijimui, neatlikta. Atsargumo sumetimais pacientams, kuriems atliekama didelė operacija, sorafenibo vartojimą rekomenduojama laikinai pertraukti. Kada po tokios operacijos gydymą galima atnaujinti, tiksliai nežinoma, kadangi tokio gydymo patirties sukaupta mažai. Vadinas, sprendimą dėl sorafenibo atnaujinimo reikia padaryti atsižvelgiant į žaizdų gijimą po operacijos.

Senyvo amžiaus populiacija

Pranešama apie inkstų nepakankamumo atvejus. Gydyti metu reikia sekti inkstų funkciją.

Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais

Sorafenibu kartu su kitais vaistinėmis preparatais, kurie metabolizuojami ir eliminuojami daugiausiai veikiant UGT 1A1 (pvz., irinotekanu) arba UGT 1A9, reikia gydyti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Sorafenibu ir kartu docetakseliu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant neomiciną ar kitus antibiotikus, kurie sukelia didelius virškinimo trakto mikrofloros sutrikimus, gali sumažėti sorafenibo biologinis prieinamumas (žr. 4.5 skyrių). Prieš pradėdant gydymo kursą antibiotikais reikia apsvarstyti sorafenibo koncentracijos kraujyje sumažėjimo riziką.

Plokščialąstelinio plaučių vėžio sergantiems pacientams, gydytiems sorafenibu kartu su chemoterapija platinos pagrindu, nustatytas didesnis mirtingumas. Dviejuose atsitiktinių imčių tyrimuose, kuriuose buvo tiriami nesmulkiąstelinio plaučių vėžio sergantys pacientai, plokščialąstelinio plaučių vėžio sergančiųjų pogrupyje sorafenibą vartojant kaip papildomą vaistinį preparatą kartu su paklitakseliu/karboplatina, nustatytas bendrojo išgyvenamumo RS buvo 1,81 (95 % PI 1,19; 2,74), o vartojant kaip papildomą vaistinį preparatą kartu su gemcitabinu/cisplatina – 1,22 (95 % PI 0,82;

1,80). Vienos vyraujančios mirties priežasties nebuvo, tačiau pacientams, gydytiems sorafenibu kaip papildomu vaistiniu preparatu kartu su chemoterapija platinos pagrindu, nustatytas didesnis kvėpavimo nepakankamumo, hemoragijų ir infekcinių šalutinių reiškinių dažnis.

Specifiniai su liga susiję išpėjimai

Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK)

Prieš pradėdant gydymą, gydytojams rekomenduojama atidžiai įvertinti prognozę individualiam pacientui, atsižvelgiant į maksimalų pakitimo dydį (žr. 5.1 skyrių), simptomus, susijusius su liga (žr. 5.1 skyrių), ir progresavimo greitį.

Įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms į vaistą kontroliuoti gali reikti laikinai nutraukti gydymą sorafenibu arba sumažinti dozę. 5 tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) 37 % tiriamiesiems gydymas buvo nutrauktas ir 35 % dozė buvo sumažinta jau 1-ojo gydymo sorafenibu ciklo metu.

Sumažinus dozę, palengvinti nepageidaujamas reakcijas pavyko tik iš dalies. Todėl rekomenduojama pakartotinai įvertinti naudą ir riziką, atsižvelgiant į priešnavikinį aktyvumą ir toleravimą.

Hemoragija, sergant DSK

Dėl galimos kraujavimo rizikos, prieš skiriant sorafenibo DSK sergantiems pacientams, trachėjos, bronchų ir stemplės infiltraciją reikia gydyti taikant lokalią terapiją.

Hipokalcemija, sergant DSK

Skiriant sorafenibo DSK sergantiems pacientams, rekomenduojama atidžiai stebėti kalcio kiekį kraujyje. Klinikinių tyrimų metu hipokalcemija buvo dažnesnė ir sunkesnė pacientams, kuriems nustatyta DSK, ypač kuriems anksčiau buvo pasireiškus hipoparatiroidizmas, palyginti su pacientais, kuriems nustatyta inkstų ląstelių ar kepenų ląstelių karcinoma. 3 ir 4 laipsnio hipokalcemija pasireiškė 6,8 % ir 3,4 % sorafenibu gydytų pacientų, sergančių DSK (žr. 4.8 skyrių). Sunkią hipokalcemiją reikia gydyti, kad būtų išvengta komplikacijų, pvz., QT pailgėjimo ar dvikryptės verpstinės skilvelinės paroksizminės tachikardijos (torsade de pointes) (žr. skirsnį „QT intervalo pailgėjimas“).

Skydliaukę stimuliuojančio hormono (TTH) slopinimas sergant DSK

5 tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) sorafenibu gydytiems pacientams nustatytas TTH koncentracijos padidėjimas iki daugiau kaip 0,5 mU/l. Skiriant sorafenibo DSK sergantiems pacientams, rekomenduojama atidžiai stebėti TTH koncentraciją kraujyje.

Inkstų ląstelių karcinoma

Didelės rizikos pagal MSKCC (angl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) prognozės grupę pacientai į III fazės klinikinius inkstų ląstelių karcinomos tyrimus (žr. 5.1 skyriaus pastraipą „1 tyrimas“) nebuvo įtraukti ir tokiems pacientams naudos ir rizikos santykis nebuvo tirtas.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Metabolizuojančių fermentų induktoriai

Vieną sorafenibo dozę išgėrus po 5 parų gydymo rifampicinu, sorafenibo AUC sumažėjo apytikriai 37 %. Kiti CYP3A4 fermentų aktyvumą ar (ir) gliukuronizaciją indukuojantys vaistiniai preparatai (pvz., paprastųjų jonažolių preparatai, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, deksametazonas) taip pat gali didinti sorafenibo metabolizmą ir dėl to mažinti jo koncentraciją kraujyje.

CYP3A4 inhibitoriai

7 paras kartą per parą vartotas stiprus CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas sveikų savanorių vyrų organizme vienos 50 mg sorafenibo dozės ploto po koncentracijos priklausomai nuo laiko kreive (angl. AUC) pokyčių nesukėlė. Šie duomenys rodo, jog farmakokinetinės sorafenibo ir CYP3A4 inhibitorių sąveikos pasireikšti neturėtų.

CYP2B6, CYP2C8 ir CYP2C9 substratai

In vitro sorafenibas panašiai slopina CYP2B6, CYP2C8 ir CYP2C9 aktyvumą. Tačiau klinikinių farmakokinetinių tyrimų metu du kartus per parą vartojant po 400 mg sorafenibo kartu su CYP2B6 substratu ciklofosfamidą arba CYP2C8 substratu paklitakseliu, tai nesukėlė kliniškai reikšmingo slopinimo. Šie duomenys rodo, kad rekomenduojamąją 400 mg dozę du kartus per parą vartojamas sorafenibas *in vivo* negali būti CYP2B6 ar CYP2C8 inhibitorius.

Be to, sorafenibu ir kartu CYP 2C9 substratu varfarinu gydomų pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, vidutinis protrombino laikas (PL) ir TNS nepakito. Taigi tikėtina, kad kliniškai svarbi sorafenibo *in vivo* sukeliamą CYP 2C9 slopinimo riziką bus maža. Vis dėlto varfarino arba fenpropumono vartojantiems pacientams reikia reguliariai matuoti TNS (žr. 4.4 skyrių).

CYP3A4, CYP2D6 ir CYP2C19 substratai

Kartu su sorafenibu vartojant midazolamo, dekstrometorfano ar omeprazolo, kurie yra atitinkamai CYP3A4, CYP2D6 ir CYP2C19 substratai, minėtų vaistinių preparatų ekspozicija nekito. Tai rodo, jog sorafenibas nėra citochromo P450 izofermentų induktorius ar inhibitorius, todėl farmakokinetinės jo ir minėtų fermentų substratų sąveikos pasireikšti neturėtų.

UGT1A1 ir UGT1A9 substratai

In vitro sorafenibas slopina gliukuroninimą, dalyvaujant UGT1A1 ir UGT1A9. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma (žr. toliau ir 4.4 skyrių).

CYP fermentų indukcijos tyrimai *in vitro*

Žmogaus hepatocitų kultūrą paveikus sorafenibu, CYP1A2 ir CYP3A4 aktyvumas nepakito, vadinasi, sorafenibas neturėtų būti šių fermentų induktorius.

P-gp substratai

In vitro sorafenibas slopina baltymo nešiklio glikoproteino P (P-gp) aktyvumą. Kad nepadidės kartu su sorafenibu vartojamų P-gp substratų, pvz., digoksino, koncentracija kraujyje, teigti negalima.

Vartojimas kartu su kitais antinavikiniais vaistiniais preparatais

Klinikinių tyrimų metu sorafenibu buvo gydyta kartu su įprastine įvairių kitų antinavikinių vaistinių preparatų, įskaitant gemcitabiną, cisplatiną, oksaliplatiną, paklitakselį, karboplatiną, kapecitabiną, doksorubiciną, irinotekaną, docetakselį ir ciklofosfamidą, doze. Gemcitabino, cisplatinos, karboplatinos, oksaliplatinos ar ciklofosfamido farmakokinetikai sorafenibas kliniškai svarbios įtakos nedarė.

Paklitakselis/karboplatina

Paklitakselio (225 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) ir karboplatinės (AUC = 6) vartojimas su sorafenibu ($\leq 400 \text{ mg}$ du kartus per parą), darant 3 parų pertrauką sorafenibo vartojime (dvi paras prieš vartojant paklitakselį/karboplatinę ir jų vartojimo parą), reikšmingos įtakos paklitakselio farmakokinetikai nesukėlė.

Gydant paklitakseliu (225 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto, vieną kartą per 3 savaites) ir karboplatina (AUC = 6) kartu su sorafenibu (400 mg du kartus per parą, nedarant pertraukos sorafenibo vartojime), 47 % padidėjo sorafenibo ekspozicija, 29 % – paklitakselio ekspozicija ir 50 % – 6-OH paklitakselio ekspozicija. Karboplatinės farmakokinetikai įtakos nebuvo.

Šie duomenys rodo, kad vartojant paklitakselį ir karboplatinę kartu su sorafenibu, darant 3 parų pertrauką sorafenibo vartojime (dvi paras prieš vartojant paklitakselį/karboplatinę ir jų vartojimo parą), dozės keisti nereikia. Sorafenibo ir paklitakselio ekspozicijų padidėjimų klinikinė reikšmė, sorafenibo vartojime nedarant pertraukos, nežinoma.

Kapecitabinas

Gydant kapecitabinu ($750\text{--}1050 \text{ mg/m}^2$ kūno paviršiaus ploto du kartus per parą, 1-14-ą paromis kas 21 parą) ir sorafenibu (200 arba 400 mg du kartus per parą, nuolatinis nepertraukiamas vartojimas), reikšmingo pokyčio sorafenibo ekspozicijai nebuvo, bet 15-50 % padidėjo kapecitabino ekspozicija ir 0-52 % – 5-FU ekspozicija. Šių mažų ir vidutinių kapecitabino ir 5-FU ekspozicijų padidėjimų klinikinė reikšmė, kartu vartojant sorafenibą, nežinoma.

Doksorubicinas/irinotekanas

Kartu su sorafenibu vartojamo doksorubicino AUC padidėjo 21 %. Sorafenibą vartojant kartu su irinotekanu, kurio aktyvų metabolitą SN-38 metabolizuoja UGT 1A1, SN-38 AUC padidėjo 67-120%, irinotekano AUC – 26-42%. Klinikinė tokių pokyčių reikšmė nežinoma (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselis

Gydant docetakseliu (75 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto arba 100 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto dozė leista kas 21 parą) ir sorafenibu (21 paros gydymo ciklo metu nuo antros iki devynioliktos ciklo paros du kartus per dieną gerta 200 mg arba 400 mg dozė, darant 3 parų pertrauką prieš docetakselio dozės vartojimą), docetakselio AUC padidėjo 36-80 %, $C_{\max}$ – 16-32 %. Vadinasi, sorafenibu ir kartu docetakseliu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas su kitais vaistiniais preparatais

Neomicinas

Kartu vartojamas neomicinas, nesisteminis antimikrobinis vaistinis preparatas naudojamas virškinimo trakto floros išnaikinimui, veikia enterohepatinę sorafenibo recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių „Metabolizmas ir eliminacija“), todėl sumažėja sorafenibo ekspozicija. 5 paras neomicino vartojusiems sveikiems savanoriams vidutinė sorafenibo ekspozicija sumažėjo 54 %. Kitų antibiotikų poveikis nebuvo tirtas, tačiau tikėtinai priklausys nuo jų gebėjimo veikti mikroorganizmus su veiklia gliukuridaze.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Nėštumas

Duomenų apie sorafenibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Tyrimais su žiurkėmis įrodyta, kad sorafenibas bei jo metabolitai prasiskverbia per placentą, ir tikėtina, kad sorafenibas sukelia kenksmingą poveikį vaisiui. Nėštumo metu sorafenibo vartoti negalima, išskyrus būtiniausius atvejus ir tik atidžiai nustačius naudos moteriai ir rizikos vaisiui santykį.

Žindymas

Nežinoma, ar sorafenibas išsiskiria į motinos pieną. Sorafenibas ir (arba) jo metabolitai išsiskyrė į gyvūnų pieną. Kadangi sorafenibas gali trikdyti kūdikio augimą ir vystymąsi (žr. 5.3 skyrių), moterims gydymo sorafenibu metu kūdikio žindyti negalima.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais rezultatai rodo, kad sorafenibas gali pabloginti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Kad sorafenibas darytų įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, duomenų nėra.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo miokardo infarktas (išemija), virškinimo trakto perforacija, vaistų sukeltas hepatitas, hemoragija ir hipertenzija (hipertenzinė krizė).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, nuovargis, alopecija, infekcija, plaštakų ir pėdų odos reakcija (atitinka delnų ir padų eritrodizestezijos sindromą pagal MedDRA terminologiją) ir išbėrimas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos dauginių klinikinių tyrimų metu arba pateikus vaistinį preparatą į rinką, išvardytos 1-ojoje lentelėje pagal organų klases (MedDRA) ir dažnį. Sutrikimų dažnis vertinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvieno dažnio pogrupyje nepageidaujami poveikiai išvardyti sunkumo mažėjimo tvarka.

1 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dauginių klinikinių tyrimų metu arba pateikus vaistinį preparatą į rinką

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija	Folikulitas			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija	Leukopenija Neutropenija Anemija Trombocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant odos reakciją ir dilgėlinę Anafilaksinė reakcija	Angioneurozinė edema	
Endokrininiai sutrikimai		Hipotiroidizmas	Hipertiroidizmas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Hipofosfatemija	Hipokalcemija Hipokalemija Hiponatremija Hipoglikemija	Dehidratacija		Naviko lizės sindromas
Psichikos sutrikimai		Depresija			
Nervų sistemos sutrikimai		Periferinė sensorinė neuropatija Disgeuzija	Grįžtama užpakalinė leukoencefalopatija*		Encefalopatija°
Ausų ir labirintų sutrikimai		Ūžesys (<i>tinnitus</i>)			
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas* Miokardo išemija ir infarktas*		QT pailgėjimas	
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragija (įskaitant virškinimo trakto*, kvėpavimo organų* ir smegenų*) Hipertenzija	Paraudimas	Hipertenzinė krizė*		Aneurizmos ir arterijų disekacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Rinorėja Disfonija	Į intersticinę plaučių ligą panašūs reiškiniai* (pvz., pneumonitas, radiacinis pneumonitas, ūmus kvėpavimo distresas ir t. t.)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Vėmimas Vidurių užkietėjimas	Stomatitas (įskaitant burnos džiūvimą ir glosalgiją) Dispepsija Disfagija Gastroezofaginio reflukso liga	Pankreatitas Gastritas Virškinimo trakto perforacija*		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Bilirubino kiekio padidėjimas ir gelta Tulžies pūslės uždegimas Tulžies latakų uždegimas	Vaistų sukeltas hepatitas*	

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos sausmė Išbėrimas Alopecija Plaštakų ir pėdų odos reakcija** Eritema Niežėjimas	Keratoakantoma /odos raginių ląstelių vėžys Dermatitas Eksfoliaciniai spuogai Odos deskvamacija Hiperkeratozė	Egzema Dauginė eritema	Radiacijos sukeltas dermatitas Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas Leukocitoklastinis vaskulitas Toksinė epidermio nekrolizė*	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Mialgija Raumenų spazmai		Rabdomiolizė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų nepakankamumas Proteinurija		Nefrozinis sindromas	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Erekcijos disfunkcija	Ginekomastija		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Skausmas (įskaitant burnos, pilvo, kaulų, naviko ir galvos skausmą) Karščiavimas	Astenija Į gripą panaši liga Gleivinės uždegimas			
Tyrimai	Kūno svorio mažėjimas Amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas	Trumpalaikis transaminazių aktyvumo padidėjimas	Trumpalaikis šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas Nenormalus TN, Nenormalus protrombino kiekis		

* Nepageidaujamos reakcijos gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Tokie reiškiniai yra arba nedažni arba retesni nei nedažni.

** Plaštakų ir pėdų odos reakcija atitinka delnų ir padų eritrodizesteziją pagal MedDRA terminologiją.

◦ Buvo pranešta apie atvejus vaistinių preparatų pateikus į rinką.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Stazinis širdies nepakankamumas

Kompanijos remiamuose klinikiniuose tyrimuose stazinis širdies nepakankamumas, kaip nepageidaujamas reiškinys, pasireiškė 1,9 % sorafenibu gydytų pacientų (N = 2276). 11213 (inkstų ląstelių karcinomos) tyrimo metu nepageidaujami reiškiniai, atitinkantys stazinį širdies nepakankamumą, pasireiškė 1,7 % gydytų sorafenibu ir 0,7 % vartojusių placebą pacientų. 100554 (hepatoceliulinės karcinomos) tyrimo metu minėti reiškiniai pasireiškė 0,99 % gydytų sorafenibu ir 1,1 % vartojusių placebą pacientų.

Papildoma informacija apie specialias populiacijas

Klinikinių tyrimų metu tam tikros nepageidaujamos reakcijos į vaistinių preparatą, pvz., plaštakų bei pėdų odos reakcija, viduriavimas, alopecija, kūno svorio mažėjimas, hipertenzija, hipokalcemija ir keratoakantoma/odos raginių ląstelių karcinoma daug dažniau pasireiškė pacientams, sergantiems diferencijuota skydliaukės karcinoma, palyginti su pacientais, tirtais inkstų ląstelių ar hepatoceliulinės karcinomų tyrimų metu.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai hepatoceliuline karcinoma (3 tyrimas) ir inkstų ląstelių karcinoma (1 tyrimas) sergantiems pacientams

Pastebėtas labai dažnas lipazės ir amilazės kiekio padidėjimas. 3-iojo arba 4-ojo laipsnio pagal CTCAE lipazės kiekio padidėjimas atsirado 11 % ir 9 % sorafenibu gydytų pacientų atitinkamai 1-ojo (inkstų ląstelių karcinoma) ir 3-iojo (hepatoceliulinė karcinoma) tyrimo metu, lyginant su 7 % ir 9 % placebo vartojusių pacientų. 3-iojo arba 4-ojo laipsnio pagal CTCAE amilazės kiekio padidėjimas atsirado 1 % ir 2 % sorafenibu gydytų pacientų atitinkamai 1-ojo ir 3-iojo tyrimo metu, lyginant su 3 % abiejose placebo vartojusių pacientų grupėse. 1-ojo tyrimo metu klinikinis pankreatitas pasireiškė 2 iš 451 sorafenibu gydytų pacientų (4-ojo laipsnio pagal CTCAE), 3-iojo – 1 iš 297 sorafenibu gydytų pacientų (2-ojo laipsnio pagal CTCAE) ir 1 iš 451 placebo vartojusių tiriamųjų (2-ojo laipsnio pagal CTCAE) 1-ojo tyrimo metu.

Labai dažnas reiškinys yra hipofosfatemija. Ji pasireiškė 45 % ir 35 % sorafenibu gydytų pacientų bei 12 % ir 11 % placebo vartojusių tiriamųjų 1-ojo ir 3-iojo tyrimo metu atitinkamai. 1-ojo tyrimo metu 3-iojo laipsnio pagal CTCAE hipofosfatemija (1–2 mg/dl) pasireiškė 13 % sorafenibu gydytų pacientų ir 3 % placebo vartojusių tiriamųjų, 3-iojo tyrimo metu – 11 % sorafenibu gydytų pacientų ir 2 % placebo vartojusių tiriamųjų. 4-ojo laipsnio pagal CTCAE hipofosfatemija (< 1 mg/ml) 1-ajame tyrime nepasireiškė nei sorafenibu, nei placebo vartojusiems pacientams, 3-iajame tyrime pasireiškė vienas atvejis placebo grupėje. Kokia su sorafenibu vartojimu susijusios hipofosfatemijos priežastis, nežinoma.

CTCAE 3-iojo arba 4-ojo laipsnio laboratoriniai pokyčiai buvo ≥ 5 % sorafenibu gydytų pacientų, tarp jų ir limfopenija ir neutropenija.

1-ojo ir 3-iojo tyrimų metu apie hipokalcemiją buvo pranešta atitinkamai 12 % ir 26,5 % sorafenibu gydytų pacientų, palyginti su 7,5 % ir 14,8 % placebo gavusių pacientų. Daugumoje pranešimų hipokalcemija buvo nedidelio laipsnio (1-ojo ir 2-ojo laipsnio pagal CTCAE). 1-ojo ir 3-iojo tyrimų metu 3-iojo laipsnio pagal CTCAE hipokalcemija (6,0–7,0 mg/dl) pasireiškė atitinkamai 1,1 % ir 1,8 % sorafenibu gydytų pacientų ir 0,2 % bei 1,1 % placebo grupės pacientų, o 4-ojo laipsnio pagal CTCAE hipokalcemija (< 6,0 mg/dl) pasireiškė 1,1 % ir 0,4 % sorafenibu gydytų pacientų ir 0,5 % bei 0 % placebo grupės pacientų. Su sorafenibu susijusi hipokalcemijos etiologija nežinoma.

1-ojo ir 3-iojo tyrimų metu sumažėjęs kalio kiekis buvo stebėtas 5,4 % ir 9,5 % sorafenibu gydytų pacientų, palyginti su atitinkamai 0,7 % ir 5,9 % placebo vartojusių pacientų. Dauguma hipokalemijos atvejų buvo nedidelio laipsnio (1-ojo laipsnio pagal CTCAE). Šiuose tyrimuose 3-iojo laipsnio pagal CTCAE hipokalemija pasireiškė 1,1 % ir 0,4 % sorafenibu gydytų pacientų ir 0,2 % ir 0,7 % placebo grupės pacientų. Apie 4-ojo laipsnio pagal CTCAE hipokalemiją pranešta nebuvo.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai DSK sergantiems pacientams (5 tyrimas)

Hipokalcemija nustatyta 35,7 % sorafenibu gydytų pacientų, palyginti su 11,0 % placebo vartojusių pacientų. Nustatyta hipokalcemija dažniausiai buvo mažo laipsnio. 3 laipsnio pagal CTCAE hipokalcemija pasireiškė 6,8 % sorafenibu gydytų pacientų ir 1,9 % pacientų placebo grupėje, 4 laipsnio pagal CTCAE hipokalcemija pasireiškė 3,4 % sorafenibu gydytų pacientų ir 1,0 % pacientų placebo grupėje.

Kiti kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai, nustatyti 5 tyrimo metu, parodyti 2 lentelėje.

2 lentelė. Gydomo metu atsiradę laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai, nustatyti DSK sergantiems pacientams (5 tyrimas) dvigubai koduotu laikotarpiu

Laboratorinis parametras, (% tirtų mėginių)	Sorafenibas N = 207			Placebas N = 209		
	Visi laipsniai*	3 laipsnis*	4 laipsnis*	Visi laipsniai*	3 laipsnis*	4 laipsnis*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai						
Anemija	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopenija	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenija	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Limfopenija	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai						
Hipokalemija	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemija**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						
Padidėjęs bilirubino kiekis	8,7	0	0	4,8	0	0
Padidėjęs ALT aktyvumas	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Padidėjęs AST aktyvumas	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Tyrimai						
Padidėjęs amilazės aktyvumas	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Padidėjęs lipazės aktyvumas	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), 3.0 versija

** Su sorafenibu susijusios hipofosfatemijos etiologija nežinoma.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio sorafenibo perdozavimo gydymo nėra. Didžiausia klinikinių tyrimų metu tirta sorafenibo dozė buvo 800 mg, vartojama du kartus per parą. Tokios dozės sukeltos nepageidaujamos reakcijos pirmiausiai buvo viduriavimas ir dermatologiniai reiškiniai. Įtarus, kad perdozuota, sorafenibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti, jei reikia, palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas - L01EX02

Sorafenibas yra daugelio kinazių inhibitorius, kurio antiproliferacinės ir antiangiogeninės savybės įrodytos tyrimais *in vitro* ir *in vivo*.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Sorafenibas yra daugelio kinazių inhibitorius, mažinantis naviko ląstelių proliferaciją *in vitro*. Pelėms, kurių užkrūčio liauka pašalinta, vaistinis preparatas slopina daugelio įsodintų heterogeninių žmogaus navikų augimą ir kartu mažina naviko angiogenezę. Sorafenibas slopina taikinių, esančių naviko ląstelėse (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT ir FLT-3) ir jo kraujagyslėse (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 ir PDGFR-β), aktyvumą. RAF kinazės yra serino/treonino kinazės, o c-KIT, FLT-3, VEGFR-3 ir PDGFR-β kinazės yra receptorių tirozinkinazės.

Klinikinis veiksmingumas

Sorafenibo klinikinis saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas pacientams, sergantiems hepatoceliuline karcinoma, pacientams, sergantiems progresavusia inkstų ląstelių karcinoma, ir pacientams, sergantiems diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK).

Hepatoceliulinė karcinoma

3 tyrimas (tyrimas 100554) buvo III fazės, tarptautinis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, atliktas dvigubai aklų būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Jame dalyvavo 602 pacientai, sergantys hepatoceliuline karcinoma. Sorafenibo ir placebo grupėse demografiniai duomenys ir ligos ypatybės pradiniam taške buvo panašūs atsižvelgiant į ECOG rodmenis (0-nis rodmuo: 54 % palyginti su 54 %; 1-as rodmuo: 38 % palyginti su 39 %; 2-as rodmuo: 8 % palyginti su 7 %), TNM stadijas (I stadija: < 1 % palyginti su < 1 %; II stadija: 10,4 % palyginti su 8,3 %; III stadija 37,8 % palyginti su 43,6 %; IV stadija: 50,8 % palyginti su 46,9 %) ir BCLC stadijas (B stadija: 18,1 % palyginti su 16,8 %; C stadija: 81,6 % palyginti su 83,2 %; D stadija: < 1 % palyginti su 0 %).

Tyrimas buvo sustabdytas, kai suplanuota preliminarinė bendro išgyvenamumo analizė peržengė iš anksto nustatytą veiksmingumo ribą. Ši bendro išgyvenamumo analizė parodė statistiškai reikšmingą sorafenibo pranašumą prieš placebo bendram išgyvenamumui (RS = 0,69, p = 0,00058, žr. 3 lentelę).

Apie pacientus, kuriems yra Child Pugh B klasės kepenų funkcijos sutrikimas, šiame tyrime yra nedaug duomenų, tyrime dalyvavo tik vienas pacientas, kuriam buvo Child Pugh C klasės kepenų funkcijos sutrikimas.

3 lentelė: Hepatoceliulinės karcinomos 3 tyrimo (100554 tyrimas) veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	Sorafenibas (N = 299)	Placebas (N = 303)	P-vertė	RS (95 % PI)
Bendras išgyvenamumas [vidutinis, savaitės (95 % PI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Laikas iki ligos paūmėjimo (LLP) [vidutinis, savaitės (95 % PI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

PI = patikimumo intervalas, RS = rizikos santykis (sorafenibas prieš placebo)

* statistiškai reikšminga, nes p-vertė buvo mažesnė nei iš anksto nustatyta O'Brien Fleming 0,0077 sustabdymo riba

** nepriklausoma rentgenologinė peržiūra

Antro III fazės, tarptautinio, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo, atlikto dvigubai aklų būdu (4 tyrimas, 11849), metu buvo įvertinta sorafenibo klinikinė nauda 226 pacientams, sergantiems progresavusia hepatoceliuline karcinoma. Šis Kinijoje, Korėjoje ir Taivane atliktas tyrimas patvirtino 3-iojo tyrimo metu nustatytą palankų sorafenibo naudos ir rizikos santykį (RS (bendras išgyvenamumas): 0,68, p = 0,01414).

Atsižvelgiant į iš anksto nustatytus stratifikacijos veiksnius (ECOG rodmenis, makroskopinės kraujagyslių invazijos ir (arba) naviko išplitimo už kepenų buvimą ar nebuvimą), 3-iojo ir 4-ojo tyrimo metu sorafenibo RS buvo nuolat palankesnis nei placebo. Žvalgomoji pogrupių analizė atskleidė, kad pacientams, kuriems atokių metastazių yra prieš pradedant gydyti, gydymo poveikis yra mažiau ryškus.

Inkstų ląstelių karcinoma

Sorafenibo veiksmingumas ir saugumas, gydant progresavusią inkstų ląstelių karcinomą, buvo nustatinėjamas dviem toliau aprašytais klinikiniais tyrimais:

1 tyrimas (tyrimas 11213) buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, atliktas dvigubai aklų būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Jame dalyvavo 903 pacientai. Į tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems buvo aiški inkstų ląstelių karcinoma ir kurie pagal MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) buvo mažos arba vidutinės rizikos grupės. Pirminė vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumo, ligai neprogresuojant, trukmė (angl. PFS). Maždaug pusės pacientų būklė pagal ECOG rodmenis buvo „0“ ir pusė tiriamųjų pagal MSKCC buvo mažos rizikos grupės.

Poveikis PFS buvo nustatinėtas atsižvelgiant į aklų būdu atliktą nepriklausomą rentgenologinę peržiūrą, naudojant RECIST kriterijus. Į PFS analizę buvo įtraukti 769 pacientai po 342 reiškinio atvejo. Sorafenibu gydytų pacientų vidutinis PFS buvo 167 paros, placebo vartojusių tiriamųjų – 84 paros (RS = 0,44; 95 % PI: 0,35 – 0,55; $p < 0,000001$). Amžius, MSKCC prognozės grupė, ECOG duomenys ir ankstesnė terapija gydomajam poveikiui įtakos nedarė.

Į preliminarinę bendro išgyvenamumo analizę (antra preliminarinė analizė) buvo įtraukti 907 tiriamieji po 367 mirties atvejo. Nominalinė šios analizės alfa reikšmė buvo 0,0094. Vidutinė sorafenibu gydytų pacientų išgyvenamumo trukmė buvo 19,3 mėn., placebo vartojusių tiriamųjų – 15,9 mėn. (RS = 0,77; 95 % PI: 0,63-0,95; $p = 0,015$). Analizės metu maždaug 200 pacientų gydymas placebo buvo pakeistas sorafenibu.

2 tyrimas buvo II fazės, baigiamasis. Jame dalyvavo pacientai, kuriems buvo metastazinis navikas, įskaitant inkstų ląstelių karcinomą. Pacientai, kurių liga gydant sorafenibu buvo stabili, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo toliau gydomi sorafenibu, kitos – placebo. Sorafenibu gydomų pacientų, kuriems buvo inkstų ląstelių karcinoma, PFS buvo reikšmingai ilgesnė (163 paros) negu vartojusių placebo (41 para) ($p = 0,0001$; RS = 0,29).

Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK)

5 tyrimas (tyrimas 14295) buvo III fazės, tarptautinis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 417 pacientų, sergančių vietiškai pažengusia ar metastazavusia DSK, atsparia radioaktyviajam jodui. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas neprogresuojant ligai (INL), vertinant pagal koduotą nepriklausomą radiologinį tyrimą taikant RECIST kriterijus. Tarp antrinių vertinamųjų baigčių buvo bendras išgyvenamumas (BI), naviko atsako dažnis ir atsako trukmė. Po progresavimo pacientams buvo leidžiama vartoti sorafenibo atviro (neužkoduoto) tyrimo principu.

Pacientai dalyvavo tyrime, jeigu per 14 mėnesių nuo jų įtraukimo į tyrimą liga progresavo ir jie sirgo DSK, atsparia radioaktyviajam jodui (RAJ). Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK), atspari RAJ, buvo apibrėžiama kaip pakitimas, kuris neabsorbuoja jodo atliekant RAJ skenavimą arba skiriant kumuliacinio RAJ $\geq 22,2$ GBq, arba kuris progresavo po gydymo RAJ per 16 mėnesių nuo įtraukimo į tyrimą arba po dviejų gydymo RAJ kursų, taikytų su 16 mėnesių pertrauka.

Pradinės demografinės ir pacientų charakteristikos abiejose gydymo grupėse buvo gerai subalansuotos. Metastazių plaučiuose buvo 86 %, limfmazgiuose – 51 % ir kauluose – 27 % pacientų. Prieš įtraukimą į tyrimą bendrojo skirto radioaktyviojo jodo aktyvumo mediana buvo maždaug 14,8 GBq. Daugumai pacientų buvo papilinė karcinoma (56,8 %), kitiems nustatyta folikulinė (25,4 %) ir silpnai diferencijuota karcinoma (9,6 %).

INL laiko mediana buvo 10,8 mėnesio sorafenibo grupėje, palyginti su 5,8 mėnesio placebo grupėje (RS = 0,587; 95 % patikimumo intervalas (PI): 0,454, 0,758; vienas pusė p-vertė < 0,0001). Sorafenibo poveikis INL buvo vienodas nepriklausomai nuo geografinio regiono, vyresnio ar jaunesnio nei 60 metų amžiaus, lyties, histologinio potipio ir kaulų metastazių buvimo ar nebuvimo.

Praėjus 9 mėnesiams po galutinei INL analizei reikalingų duomenų registravimo nutraukimo, vertinant bendrą išgyvenamumą, statistiškai reikšmingo bendro išgyvenamumo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta (RS buvo 0,884; 95 % PI: 0,633, 1,236, vienas pusė p-vertė 0,236). BI mediana sorafenibo grupėje nepasiekta, o placebo grupėje ji buvo 36,5 mėnesio. Šimtas penkiasdešimt septyni (75 %) pacientai, atsitiktinių imčių būdu gavę placebo, ir 61 (30 %) pacientas, atsitiktinių imčių būdu gavęs sorafenibą, vartojo sorafenibą atviro (neužkoduoto) tyrimo principu. Sorafenibą vartojusių pacientų gydymo trukmės mediana dvigubai koduotu laikotarpiu buvo 46 savaitės (ribos: 0,3-135), placebo vartojusių pacientų – 28 savaitės (ribos: 1,7–132).

Visiško atsako (VA) pagal RECIST kriterijus nenustatyta. Bendras atsako dažnis (VA + dalinis atsakas (DA) vieno nepriklausomo radiologinio įvertinimo metu buvo didesnis sorafenibo grupėje (24 pacientai, 12,2 %) nei placebo grupėje (1 pacientas, 0,5 %), vienas pusė p-vertė < 0,0001. Sorafenibu gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė DA, atsako trukmės mediana buvo 309 paros (95 % PI: 226,505 paros). Retrospektyvinė pogrupių analizė pagal didžiausią navikų dydį parodė, kad pacientams, kurių didžiausias navikų dydis buvo 1,5 cm arba didesnis, vertinant gydymo poveikį INL, sorafenibas buvo pranašesnis už placebo (SR 0,54 (95 % PI: 0,41-0,71)), o pacientams, kurių didžiausias navikų dydis buvo mažesnis nei 1,5 cm nustatytas skaičiumi mažesnis poveikis (SR 0,87 (95 % PI: 0,40-1,89)).

Retrospektyvinė pogrupių analizė pagal tyrimo pradžioje nustatytus skydliaukės karcinomos simptomus parodė, kad ir simptominiams, ir besimptominiams pacientams, vertinant gydymo poveikį INL, sorafenibas buvo pranašesnis už placebo. Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje pasireiškė simptomų, išgyvenamumo neprogresuojant ligai SR buvo 0,39 (95 % PI: 0,21-0,72), o pacientams, kuriems tyrimo pradžioje simptomų nebuvo – 0,60 (95 % PI: 0,45-0,81).

QT intervalo pailgėjimas

Klinikinio farmakologinio tyrimo metu 31 pacientui buvo registruojami QT/QTc matavimai prieš pradedant gydymą ir po gydymo. Po vieno 28 dienų gydymo ciklo, esant didžiausiai sorafenibo koncentracijai, QTcB pailgėjo 4 ± 19 ms, o QTcF – 9 ± 18 ms, lyginant su placebo prieš pradedant gydymą. Nei vienam pacientui QTcB arba QTcF nebuvo > 500 ms, po gydymo stebint EKG (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti etaloninio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra sorafenibo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant inkstų ir inkstų geldelių karcinomą (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, šviesių ląstelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų meduliarinę karcinomą ir rabdoidinį inkstų naviką) bei kepenų ir intrahepatinę tulžies latakų karcinomą (išskyrus hepatoblastomą) ir diferencijuotą skydliaukės karcinomą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Išgertų sorafenibo tablečių, palyginti su geriamuoju tirpalu, vidutinis santykinis biologinis prieinamumas yra 38-49 %. Absoliutus biologinis prieinamumas nežinomas. Sorafenibo išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda maždaug po 3 val. Išgerto valgant riebų maistą sorafenibo absorbuojama 30 % mažiau, negu išgerto nevalgius.

Vartojant daugiau negu po 400 mg 2 kartus per parą sorafenibo, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) ir AUC didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. *In vitro* prie žmogaus kraujo plazmos baltymų prisijungia 99,5 % sorafenibo.

7 paras vartojus kartotines sorafenibo dozes, vaistinio preparato organizme susikaupė 2,5-7 kartus daugiau negu po vienos dozės pavartojimo. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 7 gydymo paras, santykis tarp vidutinės didžiausios ir vidutinės mažiausios koncentracijos yra mažesnis negu 2.

Diferencijuotu skydliaukės vėžiu, inkstų ląstelių karcinoma ir hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams, nusistovėjus pusiausvyros koncentracijai, buvo vertinama sorafenibo, vartojamo po 400 mg du kartus per parą, koncentracija. Didžiausia vidutinė koncentracija nustatyta diferencijuotu skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams (maždaug du kartus didesnė už nustatytą inkstų ląstelių karcinoma ir hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams), nors buvo didelis kintamumas visų tipų navikų grupėse. Padidėjusios koncentracijos diferencijuotu skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams priežastis nežinoma.

Biotransformacija ir eliminacija

Pusinės sorafenibo eliminacijos laikas yra 25-48 val. Sorafenibas metabolizuojamas daugiausiai kepenyse, oksidacinio metabolizmo, kurį vykdo CYP 3A4, ir gliukuroninimo, kurį vykdo UGT 1A9, būdu. Bakterijų gliukuronidazė virškinimo trakte gali suardyti sorafenibo junginius, sudarydama sąlygas nekonjuguotos veikliosios medžiagos reabsorbcijai. Kartu vartojamas neomicinas veikia šį procesą, sumažindamas vidutinį sorafenibo biologinį prieinamumą 54 %.

Kai koncentracija pusiausvyrinė, sorafenibas sudaro 70-85 % kraujo plazmoje cirkuliuojančių analičių. Identifikuoti 8 sorafenibo metabolitai, 5 jų rasti kraujo plazmoje. Svarbiausio metabolito, kurio būna kraujo plazmoje, t. y. piridino N-oksido, aktyvumas *in vitro* yra toks pat kaip sorafenibo. Kai koncentracija pusiausvyrinė, šis metabolitas sudaro 9-16 % kraujo plazmoje cirkuliuojančių analičių.

Išgėrus 100 mg sorafenibo tirpalo pavidalu, 96 % dozės išsiskyrė per 14 parų, 77 % jos išsiskyrė su išmatomis, 19 % – su šlapimu gliukuronidų metabolitų pavidalu. Nepakitęs sorafenibas, sudarantis 51 % dozės, išsiskyrė ne su šlapimu, bet su išmatomis. Tai rodo, kad nepakitusios veikliosios medžiagos išsiskyrimas su tulžimi gali prisidėti prie jo eliminacijos.

Ypatingos populiacijos

Demografinių duomenų analizė rodo, kad nuo amžiaus (ne daugiau kaip 65 metų), lyties ir kūno svorio vaistinio preparato farmakokinetika nepriklauso.

Vaikų populiacija

Vaikų organizme sorafenibo farmakokinetika netirta.

Rasė

Kliniškai svarbių skirtumų farmakokinetikoje tarp baltaodžių ir azijiečių nėra.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Keturių I fazės klinikinių tyrimų metu pacientų, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkštų funkcijos sutrikimas, organizme sorafenibo ekspozicija tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, buvo tokia pati kaip pacientų, kurių inkštų funkcija normali. Klinikiniame farmakologiniame tyrime (viena 400 mg sorafenibo dozė) ryšio tarp sorafenibo ekspozicijos ir inkštų funkcijos pacientams su normalia inkštų funkcija, lengvu, vidutiniu arba sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu nenustatyta. Apie pacientus, kuriems reikia dializės, duomenų nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems buvo hepatoceliulinė karcinoma ir lengvas arba vidutinio sunkumo (Child Pugh A arba B klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme vaistinio preparato ekspozicija buvo panaši į normalios kepenų funkcijos pacientams nustatytą ekspoziciją ir neperžengė jos ribų. Hepatoceliulinė karcinoma nesergančių pacientų, kuriems buvo Child Pugh A ir B klasių sutrikimai, sorafenibo farmakokinetika buvo panaši į sveikų savanorių. Apie ekspoziciją pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C klasė), organizme duomenų nėra. Sorafenibas eliminuojamas daugiausiai per kepenis, todėl minėtų pacientų organizme vaistinio preparato ekspozicija galėtų būti didesnė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinis sorafenibo saugumas nustatinėtas tyrimais su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir triušiais. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu įvairiuose gyvūnų organuose pokyčių (degeneracija, regeneracija) atsirado nuo ekspozicijos, kuri yra mažesnė už numatomą klinikinę ekspoziciją (remiamasi AUC palyginimu).

Kartotines dozes vartojusių jaunų augančių šunų kaulams ir dantims poveikis pasireiškė nuo ekspozicijos, kuri yra mažesnė už klinikinę ekspoziciją. Pastebėti pokyčiai yra nereguliarus šlaunikaulio augimo plokštelės sutankėjimas, mažas kaulų čiulpų ląstelių kiekis ir kartu augimo plokštelės pokytis bei dentino sudėties pokytis. Suaugusiems šunims tokių pokyčių vaistinis preparatas nesukėlė.

Įprastinių genotoksinio poveikio tyrimų metu genotoksinių savybės pastebėtos: klastogeninio poveikio, kai yra metabolinė aktyvacija, tyrimų su žinduolių ląstelėmis (kininių žiurkėnų kiaušidžių) *in vitro* metu vaistinis preparatas didino chromosomų aberaciją. Ames testo ir tyrimų *in vivo* su pelių mikrobranduoliais metu genotoksinio poveikio sorafenibas nedarė. Vienas tarpinis produktas, kurio atsiranda gamybos proceso metu ir kurio būna (< 0,15 %) galutinėje veikliojoje medžiagoje, bakterinių ląstelių tyrimų (Ames testas) *in vitro* metu darė mutageninį poveikį. Be to, sorafenibo serijoje, kuri buvo naudojama daugelio įprastinio genotoksinio poveikio tyrimų metu, buvo 0,34 % *PAPE*. Kancerogeninių sorafenibo tyrimų neatlikta.

Specifinių gyvūnų tyrimų, kurių metu būtų nustatinėtas sorafenibo poveikis vaisingumui, neatlikta. Vis dėlto nepageidaujamas poveikis vyrų ir moterų vaisingumui tikėtinas, kadangi kartotinių dozių poveikio tyrimų metu nuo ekspozicijos, kuri yra mažesnė už tikėtiną klinikinę (remiamasi AUC), atsirado pokyčių patelių ir patinų lyties organuose. Žiurkių patinams būdingi pokyčiai buvo sėklidžių, jų priedėlių, prostatos ir sėklinių pūslelių degeneracijos ir retardacijos požymiai, patelėms – centrinė geltonkūnio nekrozė ir kiaušidžių folikulų vystymosi stabdymas. Šunims atsirado sėklidžių kanalėlių degeneracija ir oligospermija.

Žiurkėms ir triušiams sorafenibo ekspozicija, mažesnė už klinikinę, darė embriotoksinį ir teratogeninį poveikį: sumažino patelės ir jos vaisiaus kūno svorį, padažnino vaisiaus rezorbciją, sukėlė išorės ir vidaus organų sklaidos trūkumą.

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad sorafenibo tosilatas gali būti patvarus, biologiškai besikaupiantis ir toksiškas aplinkai. Pavojaus aplinkai vertinimo informacija pateikiama šio vaistinio preparato santraukoje plačiau visuomenei (EPAR) (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska

Mikrokristalinė celiuliozė

Hipromeliozė

Natrio laurilsulfatas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Makrogolis (E1521)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio-aluminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, supakuotos po 112x1 plėvele dengtų tablečių kartono dėžutėje.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šis vaistinis preparatas gali turėti kenksmingą poveikį aplinkai. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6^a Planta

08039 Barcelona

Ispanija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1696/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2022 m. lapkričio 09 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sorafenib Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės

sorafenibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg sorafenibo (tosilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

112 x 1 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/22/1696/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sorafenib Accord #200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sorafenib Accord 200 mg tabletės

sorafenibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Accord

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sorafenib Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės sorafenibas (*sorafenibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sorafenib Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sorafenib Accord
3. Kaip vartoti Sorafenib Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sorafenib Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sorafenib Accord ir kam jis vartojamas

Sorafenib Accord vartojamas kepenų vėžiui (*hepatoceliulinei karcinomai*) gydyti.

Sorafenib Accord taip pat vartojamas progresuojančio inkstų vėžio (*progresuojančios inkstų ląstelių karcinomos*) gydymui tuo atveju, jeigu įprastiniai vaistai ligos progresavimo nesustabdo.

Sorafenib Accord vartojamas skydliaukės vėžiui (*diferencijuotai skydliaukės karcinomai*) gydyti

Sorafenib Accord yra vadinamasis *daugelio kinazių inhibitorius*. Jis lėtina vėžio ląstelių augimą ir stabdo jo aprūpinimą krauju, palaikančiu tokių ląstelių augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sorafenib Accord

Sorafenib Accord vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** sorafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Sorafenib Accord.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- **Jeigu atsiranda odos problemų.** Sorafenib Accord gali sukelti išbėrimą ir odos, ypač plaštakų ir pėdų, reakciją. Tokią reakciją paprastai gali išgydyti gydytojas. Jeigu jos nuslopinti nepavyksta, gydytojas gali liepti gydymą pertraukti arba visiškai nutraukti.
- **Jeigu didelis kraujospūdis.** Sorafenib Accord gali didinti kraujospūdį, todėl gydytojas paprastai jį seks, prireikus skirs kraujospūdį mažinančių vaistų.
- **Jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma** (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) **arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.**
- **Jeigu sergate cukriniu diabetu.** Cukriniu diabetu sergantiems pacientams reikia reguliariai tikrinti gliukozės kiekį kraujyje, kad būtų įvertinta, ar reikia koreguoti vaistų nuo cukrinio diabeto dozę ir būtų galima iki minimumo sumažinti mažo cukraus kiekio kraujyje riziką.
- **Jeigu yra kraujavimo sutrikimų arba vartojate varfarino arba fenpropumono.** Vartojant Sorafenib Accord, galima didesnė kraujavimo rizika. Jeigu vartojate varfarino arba

fenprokumono (jie skystina kraują, todėl saugo nuo kraujo krešulių atsiradimo), kraujavimo rizika gali būti didesnė.

- **Jeigu atsiranda krūtinės skausmas arba širdies sutrikimų.** Gydytojas gali liepti vaisto vartojimą pertraukti arba visiškai nutraukti.
- **Jeigu yra širdies sutrikimas,** pvz., nenormalus elektrinis signalas, vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“.
- **Jeigu bus atliekama arba neseniai buvo atlikta operacija.** Sorafenib Accord gali daryti įtaką žaizdų gijimui. Prieš operaciją Sorafenib Accord vartojimą gydytojas paprastai Jums lieps nutraukti. Kada gydymą šiuo vaistu bus galima atnaujinti, pasakys gydytojas.
- **Jeigu Jūs gydomas irinotekanu arba docetakseliu,** kurie irgi yra vaistai nuo vėžio. Sorafenib Accord gali stiprinti šių vaistų poveikį, ypač šalutinį.
- **Jeigu vartojate neomiciną ar kitus antibiotikus.** Sorafenib Accord poveikis gali būti sumažėjęs.
- **Jeigu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.** Tokiu atveju gali pasireikšti sunkesnis šalutinis Sorafenib Accord poveikis.
- **Jeigu yra inkstų funkcijos sutrikimas.** Jūsų gydytojas tirs Jūsų skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą.
- **Jeigu Jūs vaisingas (-a).** Sorafenib Accord gali mažinti vyrų ir moterų vaisingumą. Jeigu dėl to pradėtumėte nerimauti, pasikalbėkite su gydytoju.
- Gydymo metu gali atsirasti **skylės žarnų sienelėje (virškinimo trakto perforacija)** (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tokiu atveju gydytojas nutrauks gydymą.
- **Jeigu sergate skydliaukės vėžiu,** gydytojas stebės kalcio ir skydliaukės hormonų kiekį kraujyje.
- **Jeigu pasireikštų toliau nurodyti simptomai, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti gyvybei pavojinga būklė:** pykinimas, dusulys, nereguliarus širdies plakimas, raumenų spazmai, traukuliai, šlapimo drumstis ir nuovargis. Juos gali sukelti keletas vėžį gydant pasireiškiančių metabolizmo komplikacijų, kurias sukelia žūstančių vėžinių ląstelių irimo produktai (naviko irimo (lizės) sindromas (NIS)), ir dėl kurių gali išsivystyti inkstų funkcijos pokyčiai ir ūminis inkstų nepakankamumas (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jeigu kuri nors iš minėtų būklių yra, pasakykite gydytojui. Gali prireikti tokią būklę gydyti, be to, gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba Sorafenib Accord vartojimą visiškai nutraukti (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gydymas sorafenibu dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Sorafenib Accord

Kai kurie vaistai, vartojami kartu su Sorafenib Accord, gali daryti įtaką vienas kito poveikiui. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- rifampicino, neomicino ar kitų vaistų injekcijoms gydyti (**antibiotikų**);
- paprastųjų jonažolių preparatų (vaistų nuo **depresijos**);
- fenitoino, karbamazepino ar fenobarbitalio (vaistų nuo **epilepsijos** ar kitokios būklės);
- **kortikosteroido** deksametazono (vaisto nuo įvairių sutrikimų);
- antikoaguliantų varfarino arba fenprokumono (vaistų, saugančių nuo **kraujo krešulių atsiradimo**);
- doksorubicino, kapecitabino, docetakselio, paklitakselio ir irinotekano (**vaistų nuo vėžio**);
- digoksino (vaisto nuo lengvo arba vidutinio sunkumo **širdies veiklos nepakankamumo**).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vartodama Sorafenib Accord turite saugotis, kad nepastotumėte. Jeigu gydymo metu pastojimo galimybė yra, naudokitės tinkamu kontracepcijos būdu. Jeigu vis dėlto taptumėte nėščia, nedelsdama kreipkitės į gydytoją, kadangi jis turės spręsti, ar galite gydymą tęsti.

Gydymo Sorafenib Accord metu kūdikio žindyti negalima, kadangi vaistas gali trikdyti kūdikio augimą ir vystymąsi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kad Sorafenib Accord galėtų trikdyti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, duomenų nėra.

Sorafenib Accord sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Sorafenib Accord

Rekomenduojama Sorafenib Accord dozė suaugusiesiems yra dvi 200 mg tabletės, geriamos 2 kartus per parą.

Tai atitinka 800 mg arba keturias tabletes per parą.

Sorafenib Accord tabletes reikia nuryti užsigeriant stikline vandens, nevalgius arba valgant neriebią ar vidutinio riebumo maistą. Valgant riebią maistą, šio vaisto gerti negalima, kadangi jo veiksmingumas gali būti mažesnis. Numatę valgyti riebią maistą, Sorafenib Accord tabletes gerkite likus 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po jo.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiekvieną dieną svarbu vartoti šį vaistą maždaug tokiu pačiu laiku, kadangi tokiu atveju kraujyje būna pastovus vaisto kiekis.

Šiuo vaistu paprastai gydoma tol, kol jis duoda klinikinės naudos ir nesukelia nepriimtino šalutinio poveikio.

Ką daryti pavartojus per didelę Sorafenib Accord dozę?

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu išgersite (arba kas nors kitas išgers) didesnę dozę, negu gydytojo skirta. Išgėrus per daug Sorafenib Accord, yra didesnė šalutinio poveikio, net sunkesnio, ypač viduriavimo ir odos reakcijos, tikimybė. Tokiu atveju gydytojas gali liepti nutraukti šio vaisto vartojimą.

Pamiršus pavartoti Sorafenib Accord

Praleidę dozę, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, tačiau tuo atveju, jeigu bus beveik atėjęs kitos dozės vartojimo laikas, pamirštosios negerkite, o toliau vaisto vartokite įprastine tvarka.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Be to, šis vaistas gali daryti įtaką kai kurių kraujo tyrimų duomenims.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių):

- viduriavimas,
- pykinimas,
- silpnumas arba nuovargis,
- skausmas, įskaitant burnos, pilvo, galvos, kaulų ir naviko skausmą,
- plaukų slinkimas (*alopecija*),
- delnų ar padų paraudimas arba skausmingumas (*plauštakų ir pėdų odos reakcija*),
- niežėjimas arba išbėrimas,
- vėmimas,
- kraujavimas (*hemoragija*), įskaitant kraujavimą smegenyse, žarnų sienelės ir kvėpavimo organų kraujavimą,
- didelis kraujospūdis arba kraujospūdžio padidėjimas (*hipertenzija*),
- infekcijos,

- apetito netekimas (*anoreksija*),
- vidurių užkietėjimas,
- sąnarių skausmas (*artralgija*),
- karščiavimas,
- kūno svorio mažėjimas,
- sausa oda.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 žmonių):

- į gripą panaši liga,
- nevirškinimas (*dispepsija*),
- rijimo pasunkėjimas (*disfagija*),
- burnos džiūvimas arba uždegimas, liežuvio skausmas (*stomatitas ir gleivinės uždegimas*),
- mažas kalcio kiekis kraujyje (*hipokalcemija*),
- mažas kalio kiekis kraujyje (*hipokalemija*),
- mažas cukraus kiekis kraujyje (*hipoglikemija*),
- raumenų skausmas (*mialgija*),
- jutimų sutrikimas rankų ir kojų pirštuose, įskaitant dilgčiojimą ir nutirpimą (*periferinė sensorinė neuropatija*),
- depresija,
- erekcijos sutrikimas (*impotencija*),
- pakitęs balsas (*disfonija*),
- spuogai,
- odos sausmė, uždegimas, žvynuotumas ir lupimasis (*dermatitas, odos deskvamacija*),
- širdies nepakankamumas,
- širdies priepuolis (*miokardo infarktas*) arba krūtinės skausmas,
- spengimas ausyse,
- inkstų nepakankamumas,
- nenormaliai didelis baltymo kiekis šlapime (*proteinurija*),
- bendras silpnumas arba jėgų netekimas (*astenija*),
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*leukopenija ir neutropenija*),
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*),
- mažas trombocitų kiekis kraujyje (*trombocitopenija*),
- infekcinis plaukų maišelių uždegimas (*folikulitas*),
- per mažas skydliaukės aktyvumas (*hipotiroidizmas*),
- mažas natrio kiekis kraujyje (*hiponatremija*),
- sutrikęs skonio pojūtis (*disgeuzija*),
- veido ir dažnai kitų odos sričių paraudimas (*raudonis*),
- sekreto tekėjimas iš nosies (*rinorėja*),
- rėmuo (*gastroezofaginio reflukso liga*),
- odos vėžys (*keratoakantoma/odos raginių ląstelių karcinoma*),
- išorinio odos sluoksnio sustorėjimas (*hiperkeratozė*),
- staigus, nevalingas raumenų susitraukimas (*raumenų spazmai*).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių):

- skrandžio gleivinės uždegimas (*gastritas*),
- pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo (*pankreatito*), tulžies pūslės ir (ar) tulžies latako uždegimas,
- odos ar akių pageltimas (*gelta*), sukeltas didelio tulžies pigmentų kiekio kraujyje (*hiperbilirubinemijos*),
- alerginio tipo reakcijos, įskaitant odos išbėrimą ir dilgėlinę,
- dehidratacija,
- krūtų padidėjimas (*ginekomastija*),
- kvėpavimo pasunkėjimas (*plaučių liga*),
- egzema,
- per didelis skydliaukės aktyvumas (*hipertiroidizmas*),
- dauginis odos išbėrimas (*daugiaformė eritema*),

- nenormaliai didelis kraujospūdis,
- skylės žarnų sienelėje (*virškinimo trakto perforacija*),
- grįžtamas užpakalinės smegenų dalies sutinimas, kuris gali būti susijęs su galvos skausmu, sąmonės pokyčiu, priepuoliais ir regos pažeidimo simptomais, įskaitant apakimą (*grįžtama užpakalinė leukoencefalopatija*),
- staigi, sunki alerginė reakcija (*anafilaksinė reakcija*).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 1000 žmonių):

- alerginė reakcija su odos patinimu (pvz., veido, liežuvio), dėl kurio gali atsirasti kvėpavimo ar rijimo sunkumų (*angioneurozinė edema*),
- sutrikęs širdies ritmas (*QT pailgėjimas*),
- kepenų uždegimas, kuris gali sukelti pykinimą, vėmimą, pilvo skausmą ir gelta (*vaistų sukeltas hepatitas*),
- į nudegimą nuo saulės panašus išbėrimas, kuris gali pasireikšti anksčiau spindulinės terapijos paveiktoje odoje ir būti sunkus (*spinduliavimo sukeltas dermatitas*),
- sunkios odos ir (ar) gleivinių reakcijos, kurių metu gali atsirasti skausmingos pūslės ir karščiavimas, įskaitant didelės apimties odos lupimąsi (*Stivenso-Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė*),
- nenormalus raumenų irimas, kuris gali sukelti inkstų sutrikimų (*rabdomiolizė*),
- inkstų pažeidimas, dėl kurio jie išskiria didelį baltymo kiekį (*nefrozinis sindromas*),
- odos kraujagyslių uždegimas, kuris gali sukelti išbėrimą (*leukocitoklastinis vaskulitas*).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- sutrikusi smegenų funkcija, kuri gali būti susijusi pvz., su mieguistumu, elgesio pokyčiais ar sumišimu (*encefalopatija*),
- kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (*aneurizmos ir arterijų disekacijos*),
- pykinimas, dusulys, nereguliarus širdies plakimas, raumenų spazmai, traukuliai, šlapimo drumstis ir nuovargis (*naviko irimo (lizės) sindromas (NIS)*) (žr. 2 skyrių).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Sorafenib Accord

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam **tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sorafenib Accord sudėtis

- **Veiklioji** medžiaga yra sorafenibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg sorafenibo (tosilato pavidalu).
- **Pagalbinės** medžiagos:
Tabletės šerdis: kroskarmeliozės natrio druska, mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas. Žr. 2 skyrių „Sorafenib Accord sudėtyje yra natrio“.

Tabletės plėvelė: hipromeliozė (E464), makrogolis (E1521), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172).

Sorafenib Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sorafenib Accord 200 mg plėvele dengtos tabletės yra raudonos, apvalios, abipusiai išgaubtos, su nuožulniais kraštais, 12,0 mm skersmens, vienoje jų pusėje įspausta „H1“, kita pusė lygi. Aliuminio-aluminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės, supakuotos po 112x1 plėvele dengtų tablečių kartono dėžutėje.

Registruotojas

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

Gamintojas

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomińska 50
95-200, Pabianice
Lenkija

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.