

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sorafenib Accord 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg sorafeniba (*sorafenibum*) (tosilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas, slīpām malām, 12,0 mm diametrā apvalkotās tabletes ar "H1" iespaidumu vienā pusē un gludu otru pusi.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hepatocelulārā karcinoma

Sorafenib Accord ir paredzētas hepatocelulāras karcinomas ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru šūnu karcinoma

Sorafenib Accord ir paredzētas, lai ārstētu pacientus ar progresējošu nieru šūnu karcinomu, kuriem bija neveiksmīga iepriekšēja alfa interferonu vai interleikīnu-2 saturoša terapija vai kuri tiek uzskatīti par nepiemērotiem šādai terapijai.

Diferencēta vairogdziedzera karcinoma

Sorafenib Accord ir indicēts, lai ārstētu pacientus ar progresējošu, lokāli progresējošu vai metastātisku, diferencētu (papilāru/folikulu/*Hürthle* šūnu) vairogdziedzera karcinomu, kas ir rezistenta pret radioaktīvo jodu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Sorafenib Accord jāuzrauga pretvēža līdzekļu lietošanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Ieteicamā Sorafenib Accord deva pieaugušajiem ir 400 mg sorafeniba (divas 200 mg tabletes) divas reizes dienā (atbilst 800 mg kopējai dienas devai).

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērots klīnisks ieguvums vai līdz rodas nepieņemama toksiska iedarbība.

Devas pielāgošana

Iespējamo nevēlamo blakusparādību novēršanai var būt nepieciešams īslaicīgi pārtraukt sorafeniba terapiju vai samazināt devu.

Ja hepatocelulāras karcinomas (*hepatocellular carcinoma* - HCC) un progresējošas nieru šūnu karcinomas (*renal cell carcinoma* - RCC) ārstēšanas laikā ir jāsamazina Sorafenib Accord deva, tā jāsamazina līdz divām 200 mg sorafeniba tabletēm vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja diferencētas vairogdziedzera karcinomas (*differentiated thyroid carcinoma* - DTC) ārstēšanas laikā nepieciešama devas samazināšana, Sorafenib Accord deva jāsamazina līdz 600 mg sorafeniba dienā, sadalot dalītās devās (divas 200 mg tabletes un viena 200 mg tablete ar divpadsmit stundu intervālu). Ja nepieciešama papildu devas samazināšana, Sorafenib Accord var samazināt līdz 400 mg sorafeniba dienā dalītās devās (divas 200 mg tabletes ar divpadsmit stundu intervālu) un, ja nepieciešams, vēl vairāk samazināt līdz vienai 200 mg tabletei vienu reizi dienā. Pēc nehematoloģisku nevēlamo blakusparādību uzlabošanās, Sorafenib Accord devu var palielināt.

Pediatriskā populācija

Sorafenib Accord drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā <18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāku cilvēku populācija

Gados vecākiem cilvēkiem (pacienti vecākiem par 65 gadiem) deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Datu par pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze, nav (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumu risku ieteicama šķidruma līdzsvara un elektrolītu kontrole.

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar A vai B pakāpes (viegliem vai vidēji smagiem) aknu darbības traucējumiem pēc *Child Pugh* klasifikācijas deva nav jāpielāgo. Datu par pacientiem ar C pakāpes (smagiem) aknu darbības traucējumiem pēc *Child Pugh* klasifikācijas, nav (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Sorafenibu ieteicams lietot bez ēdiena vai liesas vai mēreni treknas maltītes laikā. Ja pacients paredzējis treknu maltīti, sorafeniba tabletes jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas. Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dermatoloģiskā toksicitāte

Plaukstu un pēdu ādas reakcija (palmāri plantāra eritrodizestēzija) un izsitumi ir visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības sorafeniba lietošanas gadījumā. Izsitumi un plaukstu un pēdu ādas reakcija parasti ir 1. un 2. pakāpes pēc vispārējiem toksicitātes kritērijiem (*Common Toxicity Criteria-CTC*) un parasti rodas pirmajās sešās sorafeniba terapijas nedēļās. Toksisko dermatoloģisko reakciju iespējamā ārstēšana var ietvert vietēju terapiju simptomu mazināšanai, ārstēšanas pārtraukšanu uz laiku un/vai sorafeniba devas pielāgošanu, vai, smagu un nepārejošu traucējumu gadījumā, pilnīgu sorafeniba lietošanas pārtraukšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hipertensija

Ar sorafenibu ārstētiem pacientiem ir novērota palielināta arteriālas hipertensijas sastopamība. Hipertensija parasti bija viegla vai vidēji smaga, radās ārstēšanas sākumā un pakļāvās terapijai ar standarta antihipertensīvajiem līdzekļiem. Regulāri ir jākontrolē asinsspiediens un, ja nepieciešams, jāārstē atbilstoši standarta medicīniskajai praksei. Smagas vai pastāvīgas hipertensijas gadījumā, kā arī tad, ja, neraugoties uz antihipertensīvās terapijas uzsākšanu, rodas hipertensīvā krīze, jāapsver pilnīga sorafeniba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aneirismas un artēriju disekcijas

Vaskulārā endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*-VEGF) inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms uzsākt Sorafenib Accord lietošanu, šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Hipoglikēmija

Sorafeniba terapijas laikā ziņots par glikozes līmeņa pazemināšanos, kas dažos gadījumos bija klīniski simptomātiska un ar nepieciešamu hospitalizāciju samaņas zuduma dēļ. Simptomātiskas hipoglikēmijas gadījumā sorafeniba lietošana īslaicīgi ir jāpārtrauc. Glikozes līmenis asinīs diabēta pacientiem regulāri jāpārbauda, lai novērtētu, vai ir jākorrigē pret diabēta zāļu deva.

Asiņošana

Pēc sorafeniba lietošanas iespējams paaugstināts asiņošanas risks. Ja asiņošanas gadījumā nepieciešama medicīniska iejaukšanās, ieteicams apsvērt pilnīgu sorafeniba lietošanas pārtraukšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sirds išēmija un/vai infarkts

Randomizētā, placebo kontrolētā, dubultmaskētā pētījumā (1. pētījums, skatīt 5.1. apakšpunktu) sorafeniba grupā bija lielāka ar terapiju saistīto sirds išēmijas/infarkta gadījumu sastopamība (4,9%) salīdzinot ar placebo grupā (0,4%). 3. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu), ar sorafenibu ārstētiem pacientiem ar terapiju saistīto sirds išēmijas/infarkta gadījumu sastopamība bija 2,7%, salīdzinot ar 1,3% placebo grupā. Pacienti ar nestabilu koronāro artēriju slimību vai nesen pārciestu miokarda infarktu šajos pētījumos netika iekļauti. Pacientiem, kuriem rodas sirds išēmija un/vai infarkts, jāapsver īslaicīga vai pilnīga sorafeniba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

QT intervāla pagarināšanās

Pierādīts, ka sorafenibs pagarina QT/QTc intervālu (skatīt 5.1. apakšpunktu), kas var izraisīt paaugstinātu ventrikulāras aritmijas risku. Sorafenibs jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir vai var attīstīties pagarināts QTc intervāls, piemēram, pacientiem ar iedzimtu pagarināta QT intervāla sindromu, pacientiem, kuri ārstēti ar lielu kumulatīvu antraciklīnu devu, pacientiem, kuri saņem noteiktas antiaritmiskas zāles vai citus līdzekļus, kas izraisa QT pagarināšanos, kā arī pacientiem ar traucētu elektrolītu līdzsvaru, piemēram, hipokaliēmiju, hipokalcēmiju vai hipomagnēmiju. Ja šādi pacienti tiek ārstēti ar sorafenibu, terapijas laikā jāapsver regulāra elektrokardiogrammas un elektrolītu (magnija, kālija, kalcija) līmeņa kontrole.

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Kuņģa-zarnu trakta perforācija ir retāk sastopama blakusparādība un ir ziņota mazāk nekā 1% pacientu, kuri lietoja sorafenibu. Dažos gadījumos tā nebija saistīta ar esošu audzēju vēdera dobumā. Sorafeniba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja sabrukšanas sindroms (*Tumor lysis syndrome- TLS*)

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ir ziņots par TLS gadījumiem, dažkārt ar letālu iznākumu, ar sorafenibu ārstētiem pacientiem. TLS riska faktori ir liela audzēja slodze, esoša hroniska nieru mazspēja, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un urīns ar skābu reakciju. Šie pacienti ir rūpīgi jākontrolē un nekavējoties jāārstē, kā klīniski indicēts, un jāapsver profilaktiska hidratācija.

Aknu darbības traucējumi

Datu par pacientiem, kuriem ir C pakāpes (smagi) aknu darbības traucējumi pēc *Child Pugh* klasifikācijas, nav. Tā kā sorafenibs tiek izvadīts pārsvarā caur aknām, pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var pastiprināties kopējā iedarbība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga varfarīna lietošana

Dažiem pacientiem, kuri lietoja varfarīnu sorafeniba terapijas laikā, ziņots par retiem asiņošanas gadījumiem vai Starptautiskā standartizētā koeficienta (*International Normalized Ratio- INR*) palielināšanos. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto varfarīnu vai fenpropakumonu, regulāri jākontrolē, vai nemainās protrombīna laiks, INR un vai nav klīnisku asiņošanas gadījumu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Brūču dzīšanas sarežģījumi

Oficiāli pētījumi par sorafeniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Piesardzības dēļ pacientiem, kuriem tiek veikta plaša ķirurģiska operācija, ieteicams uz laiku pārtraukt sorafeniba terapiju. Klīniskā pieredze par ārstēšanas atsākšanu pēc lielas ķirurģiskas operācijas ir ierobežota. Tāpēc lēmumam par sorafeniba terapijas atsākšanu pēc lielas ķirurģiskas operācijas jāpamatojas uz klīnisku brūces dzīšanas novērtējumu.

Gados vecāku cilvēku populācija

Ziņots par nieru mazspējas gadījumiem. Jāapsver nieru darbības kontrole.

Zāļu savstarpēja mijiedarbība

Ieteicams ievērot piesardzību, nozīmējot sorafenibu kopā ar savienojumiem, kuri tiek metabolizēti/eliminēti pārsvarā UGT1A1 (piemēram, irinotekāns) vai UGT1A9 ceļā, (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot sorafenibu vienlaicīgi ar docetakselu, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga neomicīna vai citu antibiotiku lietošana, kas izraisa nozīmīgas kuņģa-zarnu trakta mikrofloras izmaiņas, var samazināt sorafeniba biopieejamību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Sorafeniba plazmas koncentrācijas pazemināšanās risks jāņem vērā pirms antibiotiku kursa uzsākšanas.

Pacientiem ar plakanšūnu plaušu vēzi, kuri ārstēti ar sorafenibu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, ziņots par augstāku mirstību. Divos randomizētos pētījumos pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi pacientu apakšgrupā ar plakanšūnu vēzi, kuri ārstēti ar sorafenibu papildus paklitakselam/karboplatīnam, kopējās dzīvildzes riska attiecība (RA) bija 1,81 (95% ticamības intervāls (TI) 1,19; 2,74) un papildus gemcitabīnam/cisplatīnam 1,22 (95% TI 0,82; 1,80). Nevienam no nāves cēloņiem nebija dominējošs, bet elpošanas mazspēja, asiņošanas un infekciozas nevēlamas blakusparādības tika biežāk novērotas pacientiem, kuri saņēma sorafenibu papildus platīnu saturošajai ķīmijterapijai.

Slimībai specifiski brīdinājumi

Diferencēts vairogdziedzera vēzis (DTC)

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstiem ieteicams rūpīgi izvērtēt katra pacienta prognozi, ņemot vērā maksimālo bojājuma lielumu (skatīt 5.1. apakšpunktu), ar slimību saistītos simptomus (skatīt 5.1. apakšpunktu) un progresēšanas ātrumu.

Iespējamo zāļu blakusparādību ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga sorafeniba terapijas pārtraukšana vai devas samazināšana. 5. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) 37% subjektu devas lietošana tika pārtraukta un 35% tika samazināta deva jau 1. sorafeniba terapijas ciklā.

Devas samazināšana bija tikai daļēji veiksmīga blakusparādību mazināšanā. Tādēļ ieteicams atkārtoti izvērtēt ieguvumu un risku, ņemot vērā pretvēža aktivitāti un panesamību.

Asiņošana DTC

Pacientiem ar DTC pirms sorafeniba ievadīšanas trahejas, bronhu un barības vada infiltrācija jāārstē ar lokālu terapiju iespējamā asiņošanas riska dēļ.

Hipokalciēmija DTC

Lietojot sorafenibu pacientiem ar DTC, ieteicams rūpīgi kontrolēt kalcija līmeni asinīs. Klīniskajos pētījumos hipokalciēmija bija biežāka un smagāka pacientiem ar DTC, īpaši ar hipoparatiroidi anamnēzē, salīdzinot ar pacientiem ar nieru šūnu vai hepatocelulāru karcinomu. 3. un 4. pakāpes hipokalciēmija radās 6,8% un 3,4% ar sorafenibu ārstēto pacientu ar DTC (skatīt 4.8. apakšpunktu). Smaga hipokalciēmija jākorrigē, lai novērstu tādas komplikācijas kā QT pagarināšanās vai *torsade de pointes* (skatīt sadaļu QT pagarināšanās).

TSH nomākums DTC

5. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu) ar sorafenibu ārstētiem pacientiem novēroja TSH līmeņa paaugstināšanos virs 0,5 mU/l. Lietojot sorafenibu pacientiem ar DTC, ieteicams rūpīgi kontrolēt TSH līmeni.

Nieru šūnu karcinoma

Augsta riska grupas pacienti, atbilstoši MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) prognostiskai grupai, netika iekļauti nieru šūnu karcinomas III fāzes klīniskā pētījumā (skatīt 1. pētījumu 5.1. apakšpunktā), un šiem pacientiem netika izvērtēta ieguvuma un riska attiecība.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Metabolo enzīmu induktori

Rifampicīna lietošana 5 dienas pirms sorafeniba vienreizējas devas lietošanas samazināja sorafeniba AUC vidēji par 37%. Citi CYP3A4 aktivitātes un/vai glikuronidācijas induktori (piemēram, *Hypericum perforatum*, ko pazīst arī ar nosaukumu divšķautņu asinszāle, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un deksametazons) arī var pastiprināt sorafeniba metabolismu un tādejādi pazemināt sorafeniba koncentrāciju.

CYP3A4 inhibitori

Ketokonazols, spēcīgs CYP3A4 inhibitors, lietots 7 dienas vienu reizi dienā veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem, neizmainīja vidējo vienas sorafeniba 50 mg devas AUC. Šie dati liecina, ka klīniska farmakokinētiska sorafeniba mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem ir maz ticama.

CYP2B6, CYP2C8 un CYP2C9 substrāti

Sorafenibs *in vitro* inhibēja CYP2B6, CYP2C8 un CYP2C9 līdzīgi. Tomēr klīniskos farmakokinētikas pētījumos 400 mg sorafeniba divas reizes dienā lietošana vienlaicīgi ar CYP2B6 substrātu ciklofosfamīdu vai CYP2C8 substrātu paklitakselu neizraisīja klīniski nozīmīgu inhibēšanu. Šie dati liecina, ka sorafenibs, lietojot ieteicamā devā 400 mg divas reizes dienā, var nebūt CYP2B6 vai CYP2C8 inhibitors *in vivo*.

Bez tam vienlaicīga sorafeniba un CYP2C9 substrāta varfarīna lietošana neizraisīja vidējā PT-INR izmaiņas, salīdzinot ar placebo. Tāpēc arī sagaidāmais sorafeniba izraisītais klīniski nozīmīgais CYP2C9 inhibēšanas risks *in vivo* ir zems. Tomēr pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai fenpropumonu, regulāri jāpārbauda INR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4, CYP2D6 un CYP2C19 substrāti

Sorafeniba un midazolāma, dekstrometorfāna vai omeprazola, kas ir attiecīgi citohromu CYP3A4, CYP2D6 un CYP2C19 substrāti, vienlaicīga lietošana nemainīja šo vielu iedarbību. Tas liecina, ka sorafenibs nav ne šo citohroma P450 izoenzīmu inhibitors, ne induktors. Tāpēc klīniska farmakokinētiska sorafeniba mijiedarbība ar šo enzīmu substrātiem ir maz ticama.

UGT1A1 un UGT1A9 substrāti

In vitro sorafenibs inhibēja glikuronidāciju ar UGT1A1 un UGT1A9 starpniecību. Šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktu).

CYP enzīmu indukcijas *in vitro* pētījumi

CYP1A2 un CYP3A4 aktivitāte pēc cilvēka hepatocītu kultūras apstrādes ar sorafenibu nemainījās, kas liecina, ka sorafenibs nevarētu būt CYP1A2 un CYP3A4 induktors.

P-gp substrāti

In vitro pierādīts, ka sorafenibs inhibē transporta olbaltumvielu p-glikoproteīnu (P-gp). Vienlaicīgas terapijas ar sorafenibu gadījumā nevar izslēgt P-gp substrātu (piemēram, digoksīna) koncentrācijas paaugstināšanos plazmā.

Kombinācija ar citiem pretaudzēju līdzekļiem

Klīniskajos pētījumos sorafenibs tika lietots kopā ar dažādiem pretaudzēju līdzekļiem to parastajās lietošanas shēmās, tai skaitā ar gemcitabīnu, cisplatīnu, oksaliplatīnu, paklitakselu, karboplatīnu, kapecitabīnu, doksorubicīnu, irinotekānu, docetakselu un ciklofosfamīdu. Sorafenibs klīniski nozīmīgi neietekmēja gemcitabīna, cisplatīna, karboplatīna, oksaliplatīna vai ciklofosfamīda farmakokinētiku.

Paklitaksels/karboplatīns

Paklitaksela (225 mg/m²) un karboplatīna (AUC=6) lietošana vienlaicīgi ar sorafenibu (≤ 400 mg divas reizes dienā) ar 3 dienu sorafeniba lietošanas pārtraukumu (divas dienas pirms un viena diena pēc paklitaksela/karboplatīna lietošanas) nozīmīgi neietekmēja paklitaksela farmakokinētiku.

Paklitaksela (225 mg/m², lietots reizi 3 nedēļās) un karboplatīna (AUC=6) lietošana vienlaicīgi ar sorafenibu (400 mg divas reizes dienā, bez sorafeniba lietošanas pārtraukšanas) izraisīja sorafeniba iedarbības palielināšanos par 47%, paklitaksela iedarbības palielināšanos par 29% un paklitaksela 6-OH iedarbības palielināšanos par 50%. Karboplatīna farmakokinētika netika ietekmēta.

Šie dati liecina, ka deva nav jāpielāgo, lietojot vienlaicīgi paklitakselu un karboplatīnu ar sorafenibu ar 3 dienu sorafeniba lietošanas pārtraukumu (divas dienas pirms un viena diena pēc paklitaksela/karboplatīna lietošanas). Sorafeniba un paklitaksela iedarbības palielināšanās pēc vienlaicīgas lietošanas ar sorafenibu (bez lietošanas pārtraukšanas) klīniskā nozīme nav zināma.

Kapecitabīns

Kapecitabīna (750 – 1050 mg/m², lietots divas reizes dienā, no 1. līdz 14. dienai ik pēc 21 dienas) un sorafeniba (200 mg vai 400 mg divas reizes dienā, nepārtraukta lietošana) vienlaicīga lietošana nozīmīgi neietekmēja sorafeniba iedarbību, bet kapecitabīna iedarbība palielinājās par 15-50% un 5-FU iedarbība palielinājās par 0-52% . Šīs nelielās līdz vidēji izteiktās kapecitabīna un 5-FU iedarbības palielināšanās, lietojot vienlaicīgi ar sorafenibu, klīniskā nozīme nav zināma.

Doksorubicīns/irinotekāns

Vienlaicīga ārstēšana ar sorafenibu izraisīja doksorubicīna AUC palielināšanos par 21%. Lietojot kopā ar irinotekānu, kura aktīvais metabolīts SN-38 pēc tam tiek metabolizēts UGT1A1 ceļā, novēroja SN-38 AUC palielināšanos par 67 - 120% un irinotekāna AUC palielināšanos par 26 - 42%. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Docetaksels

Docetaksela (75 vai 100 mg/m², lietots vienu reizi ik pēc 21 dienas) lietošana vienlaicīgi ar sorafenibu (200 mg divas reizes dienā vai 400 mg divas reizes dienā, lietots no 2. līdz 19. dienai 21 dienas ciklā ar 3 dienu pārtraukumu pirms un pēc docetaksela lietošanas) palielina docetaksela AUC par 36 - 80% un docetaksela C_{max} par 16 - 32% . Lietojot sorafenibu vienlaicīgi ar docetakselu, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar citām zālēm

Neomicīns

Vienlaicīga neomicīna, nesistēmiska pretmikrobu līdzekļa, ko lieto kuņģa-zarnu trakta mikrofloras iznīcināšanai, lietošana traucē sorafeniba enterohepātisko recirkulāciju (skatīt 5.2. apakšpunktu “Metabolisms un eliminācija”), kā rezultātā samazinās sorafeniba iedarbība. Veselus brīvprātīgos ārstējot ar 5 dienu neomicīna kursu, sorafeniba vidējā iedarbība samazinājās par 54%. Cītu antibiotiku ietekme nav pētīta, bet, iespējams, tā būs atkarīga no to spējas mijiedarboties ar mikroorganismiem, kuriem piemīt glikuronidāzes aktivitāte.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par sorafeniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tai skaitā iedzimtu defektu veidošanos (skatīt 5.3. apakšpunktu). Žurkām sorafenibs un tā metabolīti šķērso placentu, un sagaidāma sorafeniba kaitīga ietekme uz augli. Sorafenibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, rūpīgi izvērtējot nepieciešamību mātei un risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sorafenibs izdalās cilvēka pienā. Dzīvniekiem sorafenibs un/vai tā metabolīti izdalījās mātes pienā. Tā kā sorafenibs var kaitīgi ietekmēt zīdaiņa augšanu un attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu), terapijas laikā ar sorafenibu sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti liecina, ka sorafenibs var pavājināt vīriešu un sieviešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, nav veikti. Nav pierādījumu, ka sorafenibs ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vissvarīgākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija miokarda infarkts/išēmija, kuņģa-zarnu trakta perforācija, zāļu izraisīts hepatīts, asiņošana un hipertensija/hipertensīvā krīze.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija caureja, nogurums, matu izkrišana, infekcija, plauktu un pēdu ādas reakcija (atbilst palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindromam pēc MedDRA) un izsitumi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vairākos klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas lietošanas laikā, minētas 1. tabulā, atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (MedDRA) un sastopamības biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Visas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem vairākos klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas lietošanas laikā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	infekcija	folikulīts			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	limfopēnija	leikopēnija neitropēnija anēmija trombocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi			paaugstinātas jutības reakcijas (tai skaitā ādas reakcijas un nātrene) anafilaktiska reakcija	angioedēma	
Endokrīnās sistēmas traucējumi		hipotireoze	hipertireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	anoreksija hipofosfatēmija	hipokalcēmija hipokaliēmija hiponatrēmija hipoglikēmija	dehidratācija		audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi		depresija			
Nervu sistēmas traucējumi		perifēra sensora neiropātija disgeizija	atgriezeniska mugurējā leikoencefalopātija*		encefalopātija ^o
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs			
Sirds funkcijas traucējumi		sastrēguma sirds mazspēja* miokarda išēmija un infarkts*		QT pagarināšanās	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	asiņošana (tai skaitā kuņģa-zarnu trakta*, elpceļu* un cerebrālā asiņošana*) hipertensija	pietvīkums	hipertensīvā krīze*		aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		iesnas disfonija	intersticiālai plaušu slimībai līdzīgas parādības* (pneimonīts, staru pneimonīts, akūts respiratorā distresa sindroms u.tml.)		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja slikta dūša vemšana aizcietējums	stomatīts (tai skaitā sausa mute un glosodīnija) dispepsija disfāģija gastroezofageālā refluksa slimība	pankreatīts gastrīts kuņģa-zarnu trakta perforācijas*		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			bilirubīna līmeņa paaugstināšanās un dzelte, holecistīts, holangīts	zāļu izraisīts hepatīts*	
Ādas un zemādas audu bojājumi	sausā āda izsitumi alopēcija plaukstu-pēdu ādas reakcija** eritēma nieze	keratoakantoma/ ādas plakanšūnu vēzis eksfoliatīvs dermatīts pinnes ādas zvīņošanās hiperkeratoze	ekzēma <i>erythema multiforme</i>	starojuma izraisīts dermatīts Stīvensa-Džonsona sindroms leikocitoklastisks vaskulīts toksiskā epidermas nekrolīze*	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	artralģija	mialģija muskuļu spazmas		rabdomiolīze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		nieru mazspēja proteīnūrija		nefrotiskais sindroms	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		erektīlā disfunkcija	ginekomastija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	nogurums sāpes (tai skaitā mutes, vēdera, kaulu, audzēja sāpes un galvassāpes) drudzis	astēnija gripai līdzīga slimība glotādas iekaisums			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Izmeklējumi	ķermeņa masas samazināšanās paaugstināts amilāzes līmenis paaugstināts lipāzes līmenis	pārejoši paaugstināts transamināžu līmenis	pārejoši paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs INR novirzes, protrombīna līmeņa novirzes		

* Nevēlamās blakusparādības var būt dzīvībai bīstams vai ar letālu iznākumu. Šādi notikumi ir vai nu retāk sastopami, vai ar mazāku biežumu nekā retāk sastopamie.

** Plaukstu un pēdu ādas reakcija atbilst palmāri plantārās eritrodizestēzijas sindromam pēc MedDRA.

° Par gadījumiem ziņots pēcreģistrācijas laikā.

Papildu informācija par atsevišķām nevēlamām zāļu blakusparādībām

Sastrēguma sirds mazspēja

Uzņēmuma sponsorētajos klīniskajos pētījumos sastrēguma sirds mazspēja kā nevēlama blakusparādība tika ziņota 1,9% pacientu, kuri ārstēti ar sorafenibu (N=2276). Pētījumā 11213 (RCC) nevēlamās blakusparādības, kas atbilda sastrēguma sirds mazspējai, tika ziņotas 1,7% pacientu, kuri ārstēti ar sorafenibu, un 0,7% pacientu, kuri saņēma placebo. Pētījumā 100554 (HCC) šīs blakusparādības novēroja 0,99% pacientu, kuri ārstēti ar sorafenibu, un 1,1% pacientu, kuri saņēma placebo.

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Klīniskajos pētījumos atsevišķas nevēlamās zāļu blakusparādības, piemēram, plaukstu un pēdu ādas reakcija, caureja, alopecija, ķermeņa masas samazināšanās, hipertensija, hipokalcēmija un keratoakantoma/ādas plakanšūnu karcinoma bija ievērojami biežāk sastopamas pacientiem ar diferencētu vairogdziedzera karcinomu, salīdzinot ar pacientiem nieru šūnu vai aknu šūnu karcinomas pētījumos.

Laboratorijas analīžu rezultātu novirzes HCC (3. pētījums) un RCC (1. pētījums) pacientiem

Ļoti bieži tika ziņots par paaugstinātu lipāzes un amilāzes līmeni. CTCAE 3. un 4. pakāpes lipāzes līmeņa paaugstināšanās radās 11% un 9% pacientu sorafeniba grupā attiecīgi 1. pētījumā (RCC) un 3. pētījumā (HCC), salīdzinājumā ar 7% un 9% pacientu placebo grupā. Par CTCAE 3. vai 4. pakāpes amilāzes līmeņa paaugstināšanos ziņoja 1% un 2% pacientu sorafeniba grupā attiecīgi 1. pētījumā un 3. pētījumā, salīdzinājumā ar 3% pacientu katrā placebo grupā. Par klīnisku pankreatītu 1. pētījumā ziņoja 2 no 451 ar sorafenibu ārstēta pacienta (CTCAE 4. pakāpe), 3. pētījumā 1 no 297 ar sorafenibu ārstētiem pacientiem (CTCAE 2. pakāpe) un 1 no 451 pacienta (CTCAE 2. pakāpe) 1. pētījuma placebo grupā.

Hipofosfatēmija bija ļoti bieža laboratoriskā atrade, kas novērota 45% un 35% ar sorafenibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 12% un 11% placebo pacientu attiecīgi 1. un 3. pētījumā. 1. pētījumā CTCAE 3. pakāpes hipofosfatēmija (1 – 2 mg/dl) radās 13% ar sorafenibu ārstēto pacientu un 3% pacientu placebo grupā, 3. pētījumā 11% ar sorafenibu ārstēto pacientu un 2% pacientu placebo grupā. Par CTCAE 4. pakāpes hipofosfatēmijas (< 1 mg/dl) gadījumiem netika ziņots ne sorafeniba, ne placebo grupas pacientiem 1. pētījumā, bet par 1 gadījumu ziņots 3. pētījuma placebo grupā. Ar sorafeniba lietošanu saistītās hipofosfatēmijas etioloģija nav zināma.

CTCAE 3. vai 4. pakāpes laboratorijas analīžu rezultātu novirzes, kas radās $\geq 5\%$ ar sorafenibu ārstēto pacientu, ietvēra limfopēniju un neutropēniju.

Par hipokalcēmiju attiecīgi 1. pētījumā un 3. pētījumā ziņoja 12% un 26,5% ar sorafenibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 7,5% un 14,8% placebo grupas pacientu. Pārsvarā ziņoja par nelielas pakāpes hipokalcēmiju (CTCAE 1. un 2. pakāpe). CTCAE 3. pakāpes hipokalcēmija (6,0-7,0 mg/dl) radās 1,1% un 1,8% ar sorafenibu ārstēto pacientu, kā arī 0,2% un 1,1% placebo grupas pacientu, bet CTCAE 4. pakāpes hipokalcēmija (< 6,0 mg/dl) radās 1,1% un 0,4% ar sorafenibu ārstēto pacientu un 0,5% un 0,0% pacientu placebo grupā attiecīgi 1. pētījumā un 3. pētījumā. Ar sorafeniba lietošanu saistītās hipokalcēmijas etioloģija nav zināma.

1. un 3. pētījumā samazinātu kālija koncentrāciju novēroja 5,4% un 9,5% ar sorafenibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar attiecīgi 0,7% un 5,9% ar placebo ārstēto pacientu. Pārsvarā ziņoja par nelielas pakāpes hipokaliēmiju (CTCAE 1. pakāpe). Šajos pētījumos CTCAE 3. pakāpes hipokaliēmiju konstatēja 1,1% un 0,4% ar sorafenibu ārstēto pacientu un 0,2% un 0,7% pacientu placebo grupā. Ziņojumu par CTCAE 4. pakāpes hipokaliēmiju nebija.

Laboratorijas analīžu rezultātu novirzes DTC pacientiem (5. pētījums)

Par hipokalcēmiju ziņoja 35,7% ar sorafenibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 11,0% placebo grupas pacientu. Pārsvarā ziņoja par nelielas pakāpes hipokalcēmiju. CTCAE 3. pakāpes hipokalcēmija radās 6,8% ar sorafenibu ārstēto pacientu un 1,9% placebo grupas pacientu, bet CTCAE 4. pakāpes hipokalcēmija radās 3,4% ar sorafenibu ārstēto pacientu un 1,0% pacientu placebo grupā.

Citas klīniski nozīmīgas laboratorijas analīžu rezultātu novirzes, kuras novērotas 5. pētījumā, ir norādītas 2. tabulā.

2. tabula. Ārstēšanas izraisītas laboratorijas analīžu rezultātu novirzes DTC pacientiem (5. pētījums) dubultmaskētajā periodā

Laboratoriskais rādītājs (% pētīto paraugu)	Sorafenibs N=207			Placebo N=209		
	Visas pakāpes*	3. pakāpe*	4. pakāpe*	Visas pakāpes*	3. pakāpe*	4. pakāpe*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi						
Anēmija	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopēnija	18,4	0	0	9,6	0	0
Neitropēnija	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Limfopēnija	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi						
Hipokalēmija	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatēmija**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						
Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	8,7	0	0	4,8	0	0
ALAT līmeņa paaugstināšanās	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
ASAT līmeņa paaugstināšanās	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Izmeklējumi						
Amilāzes līmeņa paaugstināšanās	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Lipāzes līmeņa paaugstināšanās	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events- CTCAE*), versija 3.0.

** Ar sorafeniba lietošanu saistītās hipofosfatēmijas etioloģija nav zināma.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Sorafeniba pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas ārstēšanas. Lielākā klīniski pētītā sorafeniba deva ir 800 mg divas reizes dienā. Šādas devas lietošanas gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības galvenokārt bija caureja un dermatoloģiski traucējumi. Iespējamās pārdozēšanas gadījumā sorafeniba lietošana jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jānozīmē uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX02

Sorafenibs ir multikināzes inhibitors, kuram piemīt gan antiproliferatīvas, gan antiangiogēnas īpašības *in vitro* un *in vivo*.

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Sorafenibs ir multikināzes inhibitors, kas samazina audzēja šūnu proliferāciju *in vitro*. Sorafenibs inhibē cilvēka plaša spektra audzēju ksenotransplantātu augšanu pelēm bez aizkrūts dziedzera, vienlaikus samazinot audzēja angiogēni. Sorafenibs nomāc audzēja šūnu (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT un FLT-3) un audzēja asinsvadu tīkla (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 un PDGFR-β) mērķu aktivitāti. RAF kināzes ir serīna/reonīna kināzes, bet c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 un PDGFR-β ir receptoru tirozīna kināzes.

Klīniskā efektivitāte

Sorafeniba klīniskais drošums un efektivitāte tika pētīti pacientiem ar hepatocelulāro karcinomu (HCC) un pacientiem ar progresējošu nieru šūnu karcinomu (RCC) un pacientiem ar diferencētu vairogdziedzera karcinomu (DTC).

Hepatocelulārā karcinoma

3. pētījums (pētījums 100554) bija III fāzes, starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kas ietvēra 602 hepatocelulārās karcinomas pacientus. Demogrāfiskie un slimības sākotnējā stāvokļa rādītāji bija līdzīgi sorafeniba un placebo grupā, ņemot vērā, ECOG statusu (0. : 54%, salīdzinot ar 54%); 1. : 38%, salīdzinot ar 39%; 2. : 8%, salīdzinot ar 7%), TNM stadiju (I stadija: < 1%, salīdzinot ar < 1%; II stadija: 10,4%, salīdzinot ar 8,3%; III stadija: 37,8%, salīdzinot ar 43,6%; IV stadija: 50,8%, salīdzinot ar 46,9%) un BCLC stadiju (B stadija: 18,1%, salīdzinot ar 16,8%; C stadija: 81,6%, salīdzinot ar 83,2%; D stadija: < 1%, salīdzinot ar 0%).

Pētījums tika pārtraukts pēc tam, kad plānotā kopējās dzīvildzes (*overall survival-OS*) starpposma analīze pārsniedza iepriekš noteikto efektivitātes robežu. Šī OS analīze parādīja statistiski nozīmīgu sorafeniba pārkāpumu pār placebo, izvērtējot pēc OS (RA: 0,69, $p = 0,00058$, skatīt 3. tabulu).

Dati par pacientiem ar B pakāpes aknu darbības traucējumiem pēc *Child Pugh* klasifikācijas šajā pētījumā ir ierobežoti, un tikai viens pacients ar C pakāpes aknu darbības traucējumiem pēc *Child Pugh* klasifikācijas tika iekļauts pētījumā.

3. tabula. 3. pētījuma (pētījums 100554) efektivitātes rādītāji hepatocelulārās karcinomas gadījumā

Efektivitātes rādītājs	Sorafenibs (N=299)	Placebo (N=303)	P vērtība	RA (95%TI)
Kopējā dzīvildze (OS-) [mediāna, nedēļas (95% TI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Laiks līdz progresēšanai (<i>Time to Progression-TTP</i>) [mediāna, nedēļas (95% TI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

TI = ticamības intervāls, RA = riska attiecība (sorafenibs, salīdzinot ar placebo).

* statistiski ticami, jo p vērtība bija mazāka par iepriekš noteikto O'Brien Fleming pārtraukšanas robežvērtību – 0,0077.

** neatkarīgs radioloģisks pārskats.

Otrā III fāzes starptautiskā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (4. pētījums 11849) novērtēja sorafeniba klīnisko ieguvumu 226 pacientiem ar progresējošu hepatocelulāro karcinomu. Šis pētījums, kas tika veikts Ķīnā, Korejā un Taivānā, apstiprināja 3. pētījumā iegūtos datus par labvēlīgu sorafeniba ieguvuma-riska profilu (RA (OS): 0,68, $p=0,01414$).

Ņemot vērā iepriekš noteiktos stratificēšanas faktorus (ECOG statuss, makroskopiska vaskulāra invāzija un/vai ekstrahepātiska audzēja izplatīšanās) gan 3. pētījumā, gan 4. pētījumā, riska attiecība viennozīmīgi bija labvēlīgāka sorafenibam nekā placebo. Pētnieciska apakšgrupas analīze liecināja, ka pacientiem ar attālām metastāzēm sākotnējā stāvoklī tiek panākts mazāk izteikts ārstēšanas efekts.

Nieru šūnu karcinoma

Sorafeniba drošums un efektivitāte progresējošas nieru šūnu karcinomas ārstēšanā (RCC) tika pētīta divos klīniskos pētījumos.

1. pētījums (pētījums 11213) bija III fāzes, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, iesaistot 903 pacientus. Tika iekļauti tikai pacienti ar nieru gaišo šūnu karcinomu, kā arī zemu un vidēji augstu risku pēc MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) klasifikācijas. Primārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze un dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*- PFS).

Aptuveni pusei pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 un puse pacientu bija zema riska MSKCC prognostiskajā grupā.

PFS vērtēja maskētā neatkarīgā radioloģiskā pārskatā, izmantojot RECIST kritērijus. PFS analīze tika veikta 342 gadījumos no 769 pacientiem. Pacientiem, kuri tika randomizēti, lai saņemtu sorafenibu, PFS mediāna bija 167 dienas, salīdzinot ar 84 dienām placebo grupas pacientiem (RA = 0,44; 95% TI: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Vecums, MSKCC prognostiskā grupa, ECOG FS un iepriekšējā terapija neietekmēja terapeitiskās iedarbības apmēru.

Kopējās dzīvildzes starpposma analīze (otrā starpposma analīze) tika veikta pēc 367 nāves gadījumiem 903 pacientiem. Nominālā alfa vērtība šai analīzei bija 0,0094. Dzīvildzes mediāna pacientiem, kuri randomizēti sorafeniba lietošanai, bija 19,3 mēneši, salīdzinot ar 15,9 mēnešiem placebo grupas pacientiem (RA = 0,77; 95% TI: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). Šīs analīzes laikā apmēram 200 placebo grupas pacientu mainīja terapiju uz sorafenibu.

2. pētījums bija II fāzes, lietošanas pārtraukšanas pētījums pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām slimībām, tai skaitā RCC. Pacienti ar stabilu slimību, kas saņēma terapiju ar sorafenibu, tika randomizēti placebo lietošanai vai sorafeniba terapijas turpināšanai. Dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem ar RCC sorafeniba grupā bija ticami ilgāka (163 dienas) nekā placebo grupā (41 diena) ($p = 0,0001$, RA = 0,29).

Diferencēta vairogdziedzera karcinoma (DTC)

5. pētījums (pētījums 14295) bija III fāzes, starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 417 pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku DTC, kas bija rezistents pret radioaktīvo jodu. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS), kas novērtēta ar aizklātu neatkarīgu radioloģisko pārskatu, izmantojot RECIST kritērijus. Sekundārie parametri ietvēra kopējo dzīvildzi (OS), audzēja atbildes reakcijas biežumu un atbildes reakcijas ilgumu. Pēc progresēšanas pacientiem tika atļauts saņemt atklātu sorafenibu.

Pacienti tika iekļauti pētījumā, ja viņiem bija progresēšana 14 mēnešu laikā pēc uzņemšanas un tiem bija DTC, kas nebija izturīgs pret radioaktīvo jodu (*radioactive iodine* - RAI). DTC, kas nav rezistents pret RAI, RAI skenēšanas laikā tika definēts kā bojājums bez joda uzņemšanas vai kumulatīvais RAI $\geq 22,2$ GBq, vai progresēšana pēc RAI terapijas 16 mēnešu laikā pēc uzņemšanas vai pēc divām RAI procedūrām 16 mēnešu laikā pēc viena otras.

Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un pacientu īpašības bija labi līdzsvarotas abās ārstēšanas grupās. Metastāzes bija plaušās 86%, limfmezglos 51% un kaulos 27% pacientu. Vidējā nodrošinātā kumulatīvā radioaktīvā joda aktivitāte pirms uzņemšanas bija aptuveni 14, 8 GBq. Lielākajai daļai pacientu bija papildāra karcinoma (56,8%), kam sekoja folikulāra (25,4%) un slikti diferencēta karcinoma (9,6%).

Vidējais PFS laiks bija 10,8 mēneši sorafeniba grupā, salīdzinot ar 5,8 mēnešiem placebo grupā (RA=0,587; 95% ticamības intervāls (TI): 0,454, 0,758; vienpusējs $p < 0,0001$). Sorafeniba ietekme uz PFS bija nemainīga neatkarīgi no ģeogrāfiskā reģiona, vecuma - vecāks vai jaunāks par 60 gadiem, dzimuma, histoloģiskā apakštipa un kaulu metastāžu esamības vai neesamības.

Kopējā dzīvildzes analīzē, kas tika veikta 9 mēnešus pēc beigām, galīgajai PFS analīzei, nebija statistiski nozīmīgas atšķirības kopējā dzīvildzē starp ārstēšanas grupām (RA=0,884; 95% TI: 0,633, 1,236, vienpusēja p vērtība no 0,236). Vidējā OS netika sasniegta sorafeniba grupā un bija 36,5 mēneši placebo grupā. Simt piecdesmit septiņi (75%) pacienti, kas tika randomizēti placebo grupā, un 61 (30%) pacients, kas tika randomizēti sorafeniba grupā, saņēma sorafenibu atklātā veidā. Vidējais terapijas ilgums dubultmaskētā periodā bija 46 nedēļas (diapazons 0,3–135) pacientiem, kuri saņēma sorafenibu, un 28 nedēļas (diapazons 1,7–132) pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pilnīga atbildes reakcija (*complete response*-CR) saskaņā ar RECIST netika novērota. Vispārējā atbildes reakcija (CR) + daļēja atbildes reakcija (*partial response*-PR) uz neatkarīgu radioloģisko novērtējumu bija augstāka sorafeniba grupā (24 pacienti, 12,2%) nekā placebo grupā (1 pacients, 0,5%), vienpusējs $p < 0,0001$. Vidējais atbildes reakcijas ilgums bija 309 dienas (95% TI: 226 505 dienas) ar sorafenibu ārstētiem pacientiem, kuriem radās PR. *Post-hoc* apakšgrupu analīze pēc maksimālā audzēja lieluma parādīja PFS ārstēšanas efektu par labu sorafenibam, salīdzinot ar placebo pacientiem ar maksimālo audzēja izmēru 1,5 cm vai lielāku (RA 0,54 (95% TI: 0,41 - 0,71)), bet skaitliski par mazāku efektu pacientiem ar maksimālo audzēja izmēru, kas mazāks par 1,5 cm (RA 0,87 (95% TI: 0,40) - 1,89).

Post-hoc apakšgrupu analīze pēc vairogdziedzera karcinomas simptomiem gan simptomātiskiem, gan asimptomātiskiem pacientiem sākotnēji parādīja PFS ārstēšanas efektu par labu sorafenibam salīdzinājumā ar placebo. Dzīvildzes bez progresijas RA bija 0,39 (95% TI: 0,21 - 0,72) pacientiem ar simptomiem sākotnēji un 0,60 (95% TI: 0,45 - 0,81) pacientiem bez simptomiem sākotnējā stāvoklī.

QT intervāla pagarināšanās

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā 31 pacientam tika noteikti QT/QTc mērījumi pirms terapijas uzsākšanas un pēc terapijas beigām. Pēc viena 28 dienu terapijas cikla, kad sorafeniba koncentrācija bija sasniegusi maksimālo līmeni, QTcB bija pagarināts par 4 ± 19 msek un QTcF par 9 ± 18 msek, salīdzinot ar placebo pirms terapijas uzsākšanas. Pēc terapijas beigām nevienam pacientam EKG kontrolē nebija QTcB vai QTcF pagarināšanās par vairāk kā 500 msek (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur sorafenibu, visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nieru un nieru blāzmas karcinomas (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu sarkomu, mezoblastisku nefromu, nieru serdes karcinomu un rabdoīdu nieru audzēju), kā arī aknu un intrahepatisko žultsvadu karcinomas (izņemot hepatoblastomu) un diferencētas vairogdziedzera karcinomas (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Pēc sorafeniba tablešu lietošanas vidējā relatīvā biopieejamība ir 38 – 49% salīdzinājumā ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Absolutā biopieejamība nav zināma. Pēc iekšķīgas lietošanas sorafenibs sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 3 stundās. Lietojot treknas maltītes laikā, sorafeniba uzsūkšanās samazinās par 30% salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā.

Vidējais C_{max} un AUC palielinās mazāk nekā proporcionāli, lietojot vairāk nekā 400 mg divas reizes dienā. *In vitro* sorafeniba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumiem ir 99,5%.

Sorafeniba vairāku devu lietošana 7 dienas izraisīja 2,5 – 7 reizes lielāku uzkrāšanos nekā vienas devas lietošana. Sorafeniba līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 7 dienās, vidējās maksimālās un minimālās koncentrācijas attiecība ir mazāka nekā 2.

Sorafeniba līdzsvara koncentrāciju, lietojot 400 mg divas reizes dienā, novērtēja DTC, RCC un HCC pacientiem. Augstāko vidējo koncentrāciju novēroja DTC pacientiem (aptuveni divas reizes augstāka nekā novēroja pacientiem ar RCC un HCC), lai gan mainīgums bija liels visiem audzēju veidiem. Koncentrācijas paaugstināšanās iemesls DTC pacientiem nav zināms.

Biotransformācija un eliminācija

Sorafeniba eliminācijas pusperiods ir aptuveni 25 – 48 stundas. Sorafenibs tiek metabolizēts galvenokārt aknās un pakļauts oksidatīvajam metabolismam, ko mediē CYP 3A4, kā arī glikuronidācijai, ko mediē UGT1A9. Baktēriju glikuronidāze var sašķelt sorafeniba konjugātus kuņģa-zarnu traktā, radot nekonjugētu aktīvās vielas reabsorbciju. Pierādīts, ka, vienlaicīgi lietojot neomicīnu, notiek mijiedarbība ar šo procesu, samazinot sorafeniba vidējo biopieejamību par 54%.

Līdzsvara koncentrācijā aptuveni 70 – 85% no plazmā cirkulējošām analizējamām vielām ir sorafenibs. Atklāti astoņi sorafeniba metabolīti, no kuriem pieci konstatēti plazmā. Galvenajam plazmā cirkulējošajam sorafeniba metabolītam – piridīna N-oksīdam - *in vitro* iedarbība ir līdzīga sorafeniba iedarbībai. Šis metabolīts veido aptuveni 9 – 16% asinsritē konstatētā daudzuma līdzsvara koncentrācijā.

Pēc iekšķīgas 100 mg sorafeniba šķīduma zāļu formas lietošanas 96% devas izdalījās 14 dienās, 77% devas izdaloties fēcēs un 19% devas izdaloties urīnā glikuronīda metabolītu veidā. Neizmainīts sorafenibs, kas ir 51% devas, tika atklāts fēcēs, bet ne urīnā, kas liecina, ka neizmainītas aktīvās vielas izdalīšanās ar žulti var veicināt sorafeniba elimināciju.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Demogrāfisko datu analīzes liecina, ka nepastāv sakarība starp farmakokinētiku un vecumu (līdz 65 gadu vecumam), dzimumu vai ķermeņa masu.

Pediatriskā populācija

Pētījumi, lai noskaidrotu sorafeniba farmakokinētiku pediatriem pacientiem, nav veikti.

Rase

Nav klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības baltās rases un aziātu pārstāvjiem.

Nieru darbības traucējumi

Četros I fāzes klīniskajos pētījumos sorafeniba līdzsvara koncentrācijas iedarbība pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija tāda pati kā pacientiem ar normālu nieru darbību. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā (vienreizēja 400 mg sorafeniba deva) netika novērota sorafeniba iedarbības saistība ar nieru darbību pētāmajām personām ar normālu nieru darbību, viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Dati par pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze, nav pieejami.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar hepatocelulāru karcinomu (HCC) ar A vai B pakāpes (viegliem līdz vidēji smagiem) aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas iedarbības rādītāji bija līdzīgi kā pacientiem bez aknu darbības traucējumiem un tādās pašās robežās. Sorafeniba farmakokinētika pacientiem ar A un B pakāpes aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, bet bez HCC, bija līdzīga farmakokinētikai veseliem brīvprātīgajiem. Datu par pacientiem ar C pakāpes (smagiem) aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, nav. Sorafenibs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām, un šai pacientu grupai iedarbība var pastiprināties.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sorafeniba preklīniskais drošuma profils tika vērtēts pelēm, žurkām, suņiem un trušiem. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi atklāja izmaiņas (deģenerāciju un reģenerāciju) dažādos orgānos tādā iedarbības līmenī, kas bija zemāks par sagaidāmo klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu).

Pēc atkārtotu devu lietošanas jauniem un augošiem suņiem tika novērota ietekme uz kauliem un zobiem tādā iedarbības līmenī, kas bija zemāks par sagaidāmo klīnisko iedarbību. Izmaiņas ietvēra neregulāru augšstilba kaula augšanas zonas sabiezēšanu, kaulu smadzeņu hipocelularitāti pēc izmaiņām augšanas zonā un dentīna sastāva izmaiņas. Pieaugušiem suņiem līdzīgas ietekmes nebija.

Tika veikta standarta genotoksicitātes pētījumu programma un iegūti pozitīvi rezultāti: novēroja hromosomu strukturālu aberāciju skaita palielināšanos klastogenitātes *in vitro* zīdītāju šūnu testā (Ķīnas kāmjū olnīcu) metaboliskas aktivācijas klātbūtnē. Sorafenibs nebija genotoksisks Eimsa testā un *in vivo* peļu mikrokodoliņu testā. Pozitīvs mutagēneses rezultāts *in vitro* baktēriju šūnu testā (Eimsa testā) bija vienam ražošanas procesa starpproduktam, kas atrodams arī gatavajā aktīvajā vielā (< 0,15%). Turklāt standarta genotoksicitātes testos pārbaudītā sorafeniba sērija saturēja 0,34% PAPE.

2 gadus ilgā peļu kancerogenitātes pētījumā pelēm tika konstatēti resnās zarnas adenokarcinomas gadījumi, kas saistīti ar smagu hiperplāziju un iekaisumu, un 2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām konstatēja aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu adenomu. Sistēmiskā iedarbība, kas tika sasniegta abos kancerogenitātes pētījumos, bija mazāka par klīnisko iedarbību cilvēkiem, lietojot ieteikto devu. Novēroto gadījumu skaits bija neliels, un šo atražu klīniskā nozīme nav zināma.

Specifiski sorafeniba pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Tomēr sagaidāma negatīva ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti, jo atkārtotu devu pētījumos dzīvniekiem atklātas izmaiņas tēviņu un mātīšu reproduktīvajos orgānos tādā iedarbības līmenī, kas ir zemāks par sagaidāmo klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC). Tipiskas izmaiņas bija deģenerācijas un kavētas attīstības pazīmes sēkliniekos, sēklinieku piedēkļos, prostatā un sēklas pūslīšos žurkām. Žurku mātītēm tika novērota dzeltenā ķermeņa centrālā nekroze un folikulu attīstības olnīcās apstāšanās. Suņiem bija tubulāra deģenerācija sēkliniekos un oligospermija.

Sorafenibs ir embriotoksisks un teratogēns, lietojot to žurkām un trušiem tādā iedarbības līmenī, kas bija zemāks par klīnisko iedarbību. Novērotā ietekme bija samazināta mātes un augļa ķermeņa masa, palielināts augļa rezorbciju skaits un palielināts ārējo un vēdera dobuma orgānu iedzimtu defektu skaits.

Vides riska novērtējuma pētījumi ir pierādījuši, ka sorafeniba tosilāts spēj būt noturīgs, bioakumulatīvs un toksisks videi. Vides riska novērtējuma informācija ir pieejama šo zāļu Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā (*European public assessment report, EPAR*) (skatīt 6.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kroskarmelozes nātrija sāls
Mikrokristāliskā celuloze
Hipromeloze
Nātrija laurilsulfāts
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze (E464)
Makrogols (E1521)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija-alumīnija perforēti dozējamu vienību blisteri iepakojumā pa 112x1 apvalkotām tabletēm kartona kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles varētu izraisīt risku videi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1696/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 9. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sorafenib Accord 200 mg apvalkotās tabletes

sorafenibum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra tablete satur 200 mg sorafeniba (tosilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

112 x1 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1696/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sorafenib Accord #200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERIS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sorafenib Accord 200 mg tabletes

sorafenibum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Accord

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C
Pk.
S.
Sv.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sorafenib Accord 200 mg apvalkotās tabletes sorafenibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sorafenib Accord un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sorafenib Accord lietošanas
3. Kā lietot Sorafenib Accord
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sorafenib Accord
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sorafenib Accord un kādam nolūkam tās lieto

Sorafenib Accord lieto aknu vēža (*hepatocelulāras karcinomas*) ārstēšanai.

Sorafenib Accord lieto arī, lai ārstētu nieru vēzi (*progresējušu nieru šūnu karcinomu*) vēlīnā stadijā, kad standarta terapija nav spējusi apturēt Jūsu slimību vai tiek uzskatīta par nepiemērotu.

Sorafenib Accord lieto vairogdziedzera vēža (*diferencēta vairogdziedzera karcinoma*) ārstēšanai.

Sorafenib Accord ir tā sauktais *multikināzes inhibitors*. Tas darbojas, palēninot vēža šūnu augšanu un pārtraucot asins piegādi, kas nodrošina vēža šūnu augšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Sorafenib Accord lietošanas

Nelietojiet Sorafenib Accord šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija** pret sorafenibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Sorafenib Accord lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Sorafenib Accord, nepieciešama šādos gadījumos:

- **ja Jums ir ādas bojājumi.** Sorafenib Accord var izraisīt izsitumus un ādas reakcijas, īpaši uz plaukstām un pēdām. Parasti ārsts to var izārstēt. Ja nē, ārsts var pārtraukt Jūsu ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi;
- **ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens.** Sorafenib Accord var paaugstināt asinsspiedienu, un parasti ārsts kontrolēs Jūsu asinsspiedienu un var dot Jums zāles, lai ārstētu paaugstināto asinsspiedienu;
- **ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma** (asinsvadu sienīņas paplašināšanās un pavājināšanās) **vai plīsums asinsvada sienīņā;**
- **ja Jums ir cukura diabēts.** Diabēta pacientiem ir regulāri jākontrolē cukura līmenis asinīs, lai novērtētu, vai pret diabēta zāļu deva nav jāpielāgo, lai samazinātu zema cukura līmeņa asinīs risku;
- **ja Jums rodas jebkādi asiņošanas traucējumi vai Jūs lietojat varfarīnu vai fenpropumonu.** Ārstēšana ar Sorafenib Accord var paaugstināt asiņošanas risku. Ja Jūs lietojat varfarīnu vai

fenprokumonu – zāles, kas šķidrina asinis, novēršot asins recekļu veidošanos, asiņošanas risks var būt augstāks;

- **ja Jums rodas sāpes krūtīs vai sirdsdarbības traucējumi.** Ārsts var izlemt pārtraukt Jūsu ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi;
- **ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi,** piemēram, traucēta elektriskā signāla pārvade, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos;
- **ja Jums ir paredzēta ķirurģiska operācija vai nesen veikta operācija.** Sorafenib Accord var ietekmēt brūču dzīšanu. Parasti pirms operācijas Jūs pārtrauksiet Sorafenib Accord lietošanu. Ārsts izlems, kad atkal varēsiet atsākt Sorafenib Accord lietošanu;
- **ja Jūs lietojat irinotekānu vai saņemāt docetakselu,** kas arī ir pretvēža zāles. Sorafenib Accord var pastiprināt šo zāļu iedarbību un, īpaši blakusparādības;
- **ja Jūs lietojat neomicīnu vai citas antibiotikas.** Sorafenib Accord iedarbība var samazināties;
- **ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.** Lietojot šīs zāles, Jums var būt smagākas blakusparādības;
- **ja Jums ir nieru darbības traucējumi.** Ārsts kontrolēs Jūsu šķidruma un elektrolītu līdzsvaru;
- **auglība.** Sorafenib Accord var mazināt auglību gan vīriešiem, gan sievietēm. Ja Jūs tas uztrauc, konsultējieties ar ārstu;
- **caurumi zarnu sienā (*kunģa-zarnu trakta perforācija*)** var rasties ārstēšanas laikā (skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”). Šajā gadījumā ārsts pārtrauks ārstēšanu;
- **ja Jums ir vairogdziedzera vēzis,** ārsts kontrolēs kalcija līmeni Jūsu asinīs un vairogdziedzera hormonu līmeni;
- **ja Jums rodas šādi simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo tas var būt dzīvībai bīstams stāvoklis:** slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampji, duļķains urīns un nogurums. Simptomu cēlonis var būt vairākas metaboliskas komplikācijas, kas var rasties vēža ārstēšanas laikā un ko izraisa vēža šūnu sabrukšanas produkti (audzēja sabrukšanas sindroms), un var izraisīt izmaiņas nieru darbībā un iestāties akūta nieru mazspēja (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

Pastāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums. Jums var būt nepieciešama šo traucējumu ārstēšana, un ārsts var izlemt mainīt Sorafenib Accord devu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu (skatīt arī 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”).

Bērni un pusaudži

Sorafeniba lietošana bērniem un pusaudžiem vēl nav pārbaudīta.

Citas zāles un Sorafenib Accord

Dažas zāles var ietekmēt Sorafenib Accord vai Sorafenib Accord var ietekmēt tās. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, vai citām zālēm, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes:

- rifampicīns, neomicīns vai citas zāles, ko izmanto infekciju ārstēšanai (**antibiotikas**);
- divšķautņu asinszāle – ārstniecības augs **depresijas ārstēšanai**;
- fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls - zāles **epilepsijas** vai citu traucējumu ārstēšanai;
- deksametazons – **kortikosteroīds** dažādu traucējumu ārstēšanai;
- varfarīns vai fenprokumons – antikoagulanti, ko lieto **asins recekļu veidošanās novēršanai**;
- doksorubicīns, kapecitabīns, docetaksels, paklitaksels un irinotekāns, kas ir **pretvēža zāles**;
- digoksīns – līdzeklis vieglas vai vidēji smagas sirds mazspējas ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā ar Sorafenib Accord izvairieties no grūtniecības iestāšanās. Ja Jūs varat palikt stāvoklī, ārstēšanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja ārstēšanas laikā ar Sorafenib Accord Jūs paliekat stāvoklī, nekavējoties pastāstiet ārstam, kurš izlems, vai ārstēšana ir jāturpina.

Sorafenib Accord lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, jo šīs zāles var traucēt Jūsu bērna augšanu un attīstību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav pierādījumu, ka Sorafenib Accord ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Sorafenib Accord satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Sorafenib Accord

Ieteicamā Sorafenib Accord deva pieaugušajiem ir divas 200 mg tabletes divas reizes dienā.

Tas atbilst 800 mg kopējai dienas devai, t. i., četrām tabletēm dienā.

Norijiet Sorafenib Accord tabletes, uzdzerot glāzi ūdens, vai nu starp ēdienreizēm vai kopā ar liesu vai vidēji treknu maltīti. Nelietojiet šīs zāles kopā ar treknu maltīti, jo tas mazina Sorafenib Accord efektivitāti. Ja plānojat treknu maltīti, lietojiet tabletes vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc šīs maltītes.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Svarīgi šīs zāles lietot katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā, lai asinsritē būtu pastāvīgs zāļu daudzums.

Parasti Jūs turpināsiet šo zāļu lietošanu tik ilgi, kamēr būs klīnisks ieguvums un nebūs nepieņemamu blakusparādību.

Ja esat lietojis Sorafenib Accord vairāk nekā noteikts

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jūs (vai kāds cits) esat lietojis vairāk nekā Jums parakstītā deva. Pārāk liela Sorafenib Accord daudzuma lietošana palielina blakusparādību iespējamību vai to smaguma pakāpi, īpaši tas attiecas uz caureju un ādas reakcijām. Ārsts var Jums pateikt, ka jāpārtrauc šo zāļu lietošana.

Ja esat aizmirsis lietot Sorafenib Accord

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet to līdzko atceraties. Ja ir jau gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks, aizmirstiet par izlaisto devu un turpiniet zāļu lietošanu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās individuālās devas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs zāles var ietekmēt arī dažu asins analīžu rezultātus.

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja,
- slikta dūša,
- vājuma vai noguruma sajūta (*nogurums*),
- sāpes (tai skaitā sāpes mutē, sāpes vēderā, galvassāpes, kaulu sāpes, audzēja sāpes),
- matu izkrišana (*alopēcija*),
- piesarkušas vai sāpīgas plaukstas vai pēdas (*plaukstu-pēdu ādas reakcija*),
- nieze vai izsitumi,
- vemšana,
- asiņošana (tai skaitā asiņošana smadzenēs, zarnu sienā un elpceļos; *hemorāģija*),
- paaugstināts asinsspiediens vai asinsspiediena paaugstināšanās (*hipertensija*),
- infekcijas,
- ēstgribas zudums (*anoreksija*),
- aizcietējums,
- locītavu sāpes (*artralģija*),

- drudzis,
- ķermeņa masas samazināšanās,
- sausa āda.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- gripai līdzīga slimība,
- gremošanas traucējumi (*dispepsija*),
- apgrūtināta rīšana (*disfāģija*),
- iekaisusi vai sausa mute, mēles sāpes (*stomatīts un gļotādu iekaisums*),
- zems kalcija līmenis asinīs (*hipokalcēmija*),
- zems kālija līmenis asinīs (*hipokaliēmija*),
- zems cukura līmenis asinīs (*hipoglikēmija*),
- muskuļu sāpes (*mialģija*),
- traucēta sajūtu uztvere roku un kāju pirkstos, tai skaitā tirpšana vai nejutīgums (*perifēra sensora neiropātija*),
- depresija,
- erekcijas traucējumi (*impotence*),
- balss izmaiņas (*disfonija*),
- pinnes,
- iekaisusi, sausa vai zvīņaina āda, kas lobās (*dermatīts, ādas zvīņošana*),
- sirds mazspēja,
- sirdslēkme (*miokarda infarkts*) vai sāpes krūtīs,
- troksnis ausīs (zvanīšana),
- nieru mazspēja,
- patoloģiski augsta olbaltumvielu koncentrācija urīnā (*proteīnūrija*),
- vispārējs vājums vai spēka zudums (*astēnija*),
- samazināts balto asins šūnu skaits (*leikopēnija un neitropēnija*),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (*anēmija*),
- mazs trombocītu skaits asinīs (*trombocitopēnija*),
- matu folikulu iekaisums (*folikulīts*),
- pavājināta vairogdziedzeru darbība (*hipotireoze*),
- zems nātrijs līmenis asinīs (*hiponatriēmija*),
- garšas sajūtas izmaiņas (*disģeizija*),
- sarkana seja un bieži arī citi ādas rajoni (*pietvīkums*),
- iesnas (*rinoreja*),
- grēmas (*gastroezofageālā atvēršana slimība*),
- ādas vēzis (*keratoakantomas/plakanšūnu ādas vēzis*),
- ārējā ādas slāņa sabiezējums (*hiperkeratoze*),
- pēkšņas, patvaļīgas muskuļu kontrakcijas (*muskuļu spazmas*).

Retāk(var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- iekaisusi kuņģa gļotāda (*gastrīts*),
- sāpes vēderā, ko izraisis aizkuņģa dziedzera iekaisums, žultspūšļa un/vai žultsceļu iekaisums,
- dzeltena āda vai acis (*dzelte*), ko izraisis augsts žults pigmentu līmenis (*hiperbilirubinēmija*),
- alerģijai līdzīgas reakcijas (tai skaitā ādas reakcijas un nātrene),
- organisma atūdeņošana,
- palielināti krūšu dziedzeri (*ginekomastija*),
- apgrūtināta elpošana (*plaušu slimība*),
- ekzēma,
- pastiprināta vairogdziedzeru darbība (*hipertireoze*),
- daudzi ādas izsitumi (*erythema multiforme*),
- patoloģiski augsts asinsspiediens,
- caurumi zarnu sienā (*kuņģa-zarnu trakta perforācija*),
- atgriezeniska tūska smadzeņu mugurējā daļā, kas var būt saistīta ar galvassāpēm, izmainītu apziņu, lēkmēm un redzes traucējumiem, ieskaitot redzes zudumu (*atgriezeniska mugurējā leikoencefalopātija*),
- pēkšņa smaga alerģiska reakcija (*anafilaktiska reakcija*).

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- alerģiska reakcija ar ādas pietūkumu (piemēram, sejas, mēles), kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu (*angioneirotiskā tūska*),
- sirds ritma traucējumi (*QT pagarināšanās*),
- aknu iekaisums, kas var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu, sāpes vēderā un dzelti (*zāļu izraisīts hepatīts*),
- saules apdegumam līdzīgi izsitumi, kas var rasties uz ādas, kura iepriekš bijusi pakļauta staru terapijai, un var būt arī smagi (*starojuma izraisīts dermatīts*),
- smagas ādas un/vai gļotādu reakcijas, kurām raksturīgas sāpīgas čūlas un drudzis, tai skaitā plaša ādas atslāņošanās (*Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze*),
- patoloģiska muskuļu audu sabrukšana, kuras dēļ var rasties nieru darbības traucējumi (*rabdomiolīze*),
- nieru bojājums, kura gadījumā caur nierēm izdalās liels daudzums olbaltumvielu (*nefrotiskais sindroms*),
- ādas asinsvadu iekaisums, kura dēļ rasties izsitumi (*leikocitoklastisks vaskulīts*).

Nav zināms:(sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- smadzeņu darbības traucējumi, kas var izpausties ar, piemēram, miegainību, uzvedības traucējumiem vai apjukumu (*encefalopātija*),
- asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (*aneirisma un artēriju atslāņošanās*),
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampji, duļķains urīns un nogurums (*audzēja sabrukšanas sindroms*) (skatīt 2. punktu).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikuma](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Sorafenib Accord

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un uz katra blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sorafenib Accord satur

- **Aktīvā viela** ir sorafenibs. Katra apvalkotā tablete satur 200 mg sorafeniba (tosilāta veidā).
- **Citas sastāvdaļas ir:**
Tabletes kodols: kroskarmelozes nātrija sāls, mikrokristāliskā celuloze, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts.

Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), makrogols (E1521), titāna dioksīds (E 171), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

Sorafenib Accord ārējais izskats un iepakojums

Sorafenib Accord 200 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas, slīpām malām, 12,0 mm diametrā, ar iespaidumu "H1" vienā pusē un gludu otru pusi.

Alumīnija-alumīnija perforēti dozējamo vienību blisteri iepakojumā pa 112x1 apvalkotām tabletēm kastītē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.