

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sorafenib Accord 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sorafeniba (v obliki tosilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

rdeče, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z zaobljenim robom, premerom 12,0 mm in z vtisnjeno oznako »H1« na eni in brez oznake na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom jetrnih celic

Zdravilo Sorafenib Accord je indicirano za zdravljenje bolnikov s karcinomom jetrnih celic (glejte poglavje 5.1).

Karcinom ledvičnih celic

Zdravilo Sorafenib Accord je indicirano za zdravljenje bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z interferonom alfa ali interlevkinom-2 neuspešno ali pa tako zdravljenje za njih ni primerno.

Diferenciran karcinom ščitnice

Zdravilo Sorafenib Accord je indicirano za zdravljenje bolnikov s progresivnim, lokalno napredovalim ali metastatskim diferenciranim (papilarnim/folikularnim/Hürthlejevim celičnim) karcinomom ščitnice, odpornim na radioaktivni jod.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Sorafenib Accord mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Odmerjanje

Priporočeni odmerki zdravila Sorafenib Accord za odrasle je 400 mg sorafeniba (dve tableti po 200 mg) dvakrat na dan (kar ustreza skupnemu dnevnemu odmerku 800 mg).

Zdravljenje traja tako dolgo, dokler je opaziti njegovo klinično korist oziroma dokler se ne pojavijo nesprejemljivi neželeni učinki.

Prilagajanje odmerjanja

Ob sumu na pojav neželenih učinkov zdravila je treba zdravljenje začasno prenehati ali zmanjšati odmerek sorafeniba.

Če je treba odmerek zdravila Sorafenib Accord zmanjšati med zdravljenjem karcinoma jetrnih celic in napredujelega karcinoma ledvičnih celic, ga je treba zmanjšati na dve tableti po 200 mg sorafeniba enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Kadar je med zdravljenjem diferenciranega karcinoma ščitnice (DTC – differentiated thyroid carcinoma) potrebno zmanjšati odmerek, je treba odmerek zdravila Sorafenib Accord zmanjšati na 600 mg sorafeniba na dan v ločenih odmerkih (dve tableti po 200 mg in ena tableta po 200 mg v razmaku dvanajstih ur).

Če je potrebno dodatno zmanjšati odmerek, lahko zdravilo Sorafenib Accord zmanjšate na 400 mg sorafeniba na dan v ločenih odmerkih (dve tableti po 200 mg v razmaku dvanajstih ur) in po potrebi dodatno zmanjšate na eno tableto po 200 mg enkrat na dan. Po izboljšanju nehematoloških neželenih učinkov se lahko odmerek zdravila Sorafenib Accord zveča.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Sorafenib Accord pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejša populacija

Starejšim bolnikom (starim več kot 65 let) odmerka zdravila ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka zdravila ni treba prilagajati. Podatkov o bolnikih, ki potrebujejo dializo, ni na voljo (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s tveganjem za motnje v delovanju ledvic se priporoča spremljanje ravnovesja tekočin in elektrolitov.

Okvara jeter

Bolnikom z blago do zmerno hudo okvaro jeter (Child Pugh A ali B) odmerka zdravila ni treba prilagajati. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) ni na voljo (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Sorafenib Accord je za peroralno uporabo.

Sorafenib se priporoča jemati brez hrane ali z malo oziroma zmerno mastnim obrokom hrane. Če namerava bolnik zaužiti mastno hrano, mora zdravilo vzeti najmanj eno uro pred obrokom hrane ali dve uri po njem. Tablete je treba zaužiti z vodo (kozarec vode).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksičnost za kožo

Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s sorafenibom so kožne reakcije na dlaneh in podplatih (palmarno-plantarna eritrodisestezija) in izpuščaji. Po CTC (*Common Toxicity Criteria*) so 1. in 2. stopnje in se ponavadi pojavijo v prvih šestih tednih zdravljenja s sorafenibom. Ukrepi pri teh kožnih reakcijah lahko vključujejo lokalno zdravljenje za lajšanje simptomov, začasno prenehanje zdravljenja in/ali spremembo odmerka sorafeniba, v hudih in trdovratnih primerih pa je treba trajno prenehati zdravljenje s sorafenibom (glejte poglavje 4.8).

Hipertenzija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s sorafenibom, so opazili zvečano incidenco arterijske hipertenzije. Ponavadi je bila blaga do zmerno huda, pojavila se je na začetku zdravljenja s sorafenibom; za zdravljenje so zadostovali standardni antihipertenzivi. Krvni tlak je treba redno spremljati in ga, če je to potrebno, uravnavati v skladu s standardno klinično prakso. V primeru hude ali trdovratne hipertenzije oziroma hipertenzivne krize, kljub ustreznemu antihipertenzivnemu zdravljenju, je treba trajno prenehati zdravljenje s sorafenibom (glejte poglavje 4.8).

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF) pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Sorafenib Accord je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Hipoglikemija

Med zdravljenjem s sorafenibom so poročali o zmanjšanih vrednostih glukoze v krvi, ki so bile v nekaterih primerih klinično simptomatske in so zahtevale hospitalizacijo zaradi izgube zavesti. Če se pojavi simptomatska hipoglikemija, je treba zdravljenje s sorafenibom začasno prekiniti. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba redno preverjati vrednosti glukoze v krvi, da se oceni, ali je treba prilagoditi odmerke antidiabetikov.

Krvavitve

Med zdravljenjem s sorafenibom se lahko zveča tveganje za krvavitve. Kadar je zaradi krvavitev potrebna zdravniška pomoč, se priporoča trajno prenehanje zdravljenja s sorafenibom (glejte poglavje 4.8).

Srčna ishemija in/ali infarkt

V randomizirani, s placebom nadzorovani, dvojno slepi študiji (študija 1, glejte poglavje 5.1) je bila incidenca srčne ishemije/infarkta, ki se je pojavila med zdravljenjem, v skupini bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, večja (4,9 %) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,4 %). V študiji 3 (glejte poglavje 5.1) je bila incidenca srčne ishemije/infarkta, ki se je pojavila med zdravljenjem, 2,7 % pri bolnikih, ki so se zdravili s sorafenibom, in 1,3 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. V ti dve študiji niso bili vključeni bolniki z nestabilno boleznijo koronarnih arterij ali nedavno prebolelim srčnim infarktom. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi srčna ishemija in/ali infarkt, je treba razmisliti o začasnem ali trajnem prenehanju zdravljenja s sorafenibom (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Sorafenib podaljša interval QT/QTc (glejte poglavje 5.1), kar lahko zveča tveganje za pojav ventrikularnih aritmij. Pri uporabi sorafeniba je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih se lahko podaljša interval QTc, kot npr. pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala

QT, bolnikov zdravljenih z velikimi skupnimi odmerki antraciklinov, bolnikov, ki jemljejo določene antiaritmike ali druga zdravila, ki podaljšajo interval QT in bolnikov z motnjami elektrolitskega ravnovesja kot so hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija. Kadar se sorafenib uporablja pri teh bolnikih, je treba med zdravljenjem redno spremljati elektrokardiogram in vrednosti elektrolitov (magnezij, kalij, kalcij).

Gastrointestinalna perforacija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s sorafenibom, so občasno (pri manj kot 1 % bolnikov) poročali o gastrointestinalni perforaciji. V nekaterih primerih gastrointestinalna perforacija ni bila povezana s prisotnim intraabdominalnim tumorjem. Zdravljenje s sorafenibom je treba prenehati (glejte poglavje 4.8).

Sindrom tumorske lize

V spremljanju v obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih s sorafenibom, poročali o nekaj smrtnih primerih sindroma tumorske lize. Dejavniki tveganja za sindrom tumorske lize so veliko tumorsko breme, obstoječa kronična okvara ledvic, oligurija, dehidracija, hipotenzija in kisel urin. Te bolnike je treba skrbno spremljati in jih takoj zdraviti, kot je to klinično indicirano, razmisliti pa je treba tudi o profilaktični hidraciji.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) ni na voljo. Ker se sorafenib izloča predvsem skozi jetra, se lahko pri bolnikih s hudo okvaro jeter zveča izpostavljenost sorafenibu (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Sočasna uporaba varfarina

Med zdravljenjem s sorafenibom so pri nekaterih bolnikih, ki so jemali varfarin, poročali o posameznih primerih krvavitev ali zvečanju mednarodnega umerjenega razmerja (INR – *International Normalized Ratio*). Bolnike, ki sočasno jemljejo varfarin ali fenprokumon, je treba redno spremljati glede sprememb protrombinskega časa, vrednosti INR ali pojava klinično pomembnih krvavitev (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zapleti pri celjenju ran

Uradnih študij o vplivu sorafeniba na celjenje ran niso izvedli. Pri bolnikih, pri katerih je načrtovan velik kirurški poseg se kot previdnostni ukrep priporoča začasno prenehanje zdravljenja s sorafenibom. Kliničnih izkušenj glede ponovne uvedbe zdravljenja po velikem kirurškem posegu, je malo. Zato mora odločitev o ponovni uvedbi zdravljenja s sorafenibom po velikem kirurškem posegu temeljiti na klinični oceni ustreznosti celjenja ran.

Starejša populacija

Poročali so o primerih odpovedi ledvic. Priporoča se spremljanje delovanja ledvic.

Medsebojno delovanje zdravil

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi sorafeniba in učinkovin, ki se presnavljajo/izločajo predvsem z UGT1A1 (npr. irinotekan) ali UGT1A9 (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi sorafeniba in docetaksela (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba neomicina ali drugih antibiotikov, ki v večji meri vplivajo na črevesno floro, lahko zmanjša biološko uporabnost sorafeniba (glejte poglavje 4.5). Zato je pred začetkom zdravljenja z antibiotiki treba upoštevati tveganje za zmanjšanje plazemske koncentracije sorafeniba.

O večji umrljivosti so poročali pri bolnikih s ploščatoceličnim karcinomom pljuč, ki so bili zdravljeni s sorafenibom v kombinaciji s spojinami platine. V dveh randomiziranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z nedrobnoceličnim karcinomom pljuč je bil v podskupini bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom pljuč, ki so bili zdravljeni s sorafenibom v kombinaciji s paklitakselom/karboplatinom, razmerje ogroženosti za celokupno preživetje 1,81 (95-% IZ 1,19; 2,74), pri zdravljenju s sorafenibom v kombinaciji z gemcitabinom/cisplatinom pa 1,22 (95-% IZ 0,82; 1,80). Noben od posameznih vzrokov smrti ni izstopal, vendar pa so pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s sorafenibom v kombinaciji s spojinami platine, opazili večjo pogostnost neželenih učinkov kot so odpoved dihanja, krvavitve in okužbe.

Za bolezen specifična opozorila

Diferencirani rak ščitnice (DTC)

Pred začetkom zdravljenja je priporočljivo, da zdravniki natančno ocenijo prognozo pri posameznem bolniku glede na največjo velikost lezije (glejte poglavje 5.1), simptome, povezane z boleznijo (glejte poglavje 5.1) in stopnjo napredovanja.

Obvladovanje domnevnih neželenih učinkov zdravila lahko zahteva začasno prekinitev ali zmanjšanje odmerka zdravljenja s sorafenibom. V študiji 5 (glejte poglavje 5.1) je 37 % oseb imelo prekinitev odmerjanja, 35 % pa zmanjšanje odmerka že v 1 ciklu zdravljenja s sorafenibom.

Zmanjšanje odmerka je le delno uspešno ublažilo neželene učinke. Zato so priporočljive ponovne ocene koristi in tveganja ob upoštevanju protitumorske aktivnosti in tolerance.

Krvavitev pri DTC

Zaradi tveganja krvavitve je treba pri bolnikih z DTC infiltracijo sapnika, bronhijev in požiralnika zdraviti z lokalizirano terapijo pred dajanjem sorafeniba.

Hipokalcemija pri DTC

Pri uporabi sorafeniba pri bolnikih z DTC je priporočljivo natančno spremljanje ravni kalcija v krvi. V kliničnih preskušanjih je bila hipokalcemija pogostejša in hujša pri bolnikih z DTC, zlasti z anamnezo hipoparatiroidizma, v primerjavi z bolniki s karcinomom ledvičnih celic ali hepatocelularnim karcinomom. Hipokalcemija 3. in 4. stopnje se je pojavila pri 6,8 % in 3,4 % bolnikov z DTC, zdravljenih s sorafenibom (glejte poglavje 4.8). Hudo hipokalcemijo je treba odpraviti, da preprečimo zaplete, kot sta podaljšanje intervala QT ali torsade de pointes (glejte poglavje Podaljšanje intervala QT).

Supresija TSH pri DTC

V študiji 5 (glejte poglavje 5.1) so pri bolnikih, zdravljenih s sorafenibom, opazili zvišanje ravni TSH nad 0,5 mU/l. Pri uporabi sorafeniba pri bolnikih z DTC je priporočljivo natančno spremljanje ravni TSH.

Karcinom ledvičnih celic

V klinično študijo III. faze pri bolnikih s karcinomom ledvičnih celic (glejte podatke o študiji 1 v poglavju 5.1) niso bili vključeni bolniki z velikim tveganjem glede na prognostične kriterije MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*); razmerje med koristmi in tveganji pri teh bolnikih ni bilo ocenjeno.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Induktorji presnovnih encimov

Uporaba rifampicina pet dni pred uporabo enkratnega odmerka sorafeniba zmanjša AUC sorafeniba za 37 %. Drugi induktorji aktivnosti CYP3A4 in/ali glukuronidacije (npr. Hypericum perforatum, znana tudi kot šentjanževka, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in deksametazon), lahko zvečajo presnovo sorafeniba in tako zmanjšajo njegovo koncentracijo.

Zaviralci CYP3A4

Ketokonazol, močan zaviralec CYP3A4, ki so ga zdravi moški prostovoljci prejeli sedem dni enkrat na dan, ni vplival na povprečno AUC enkratnega 50-miligramskega odmerka sorafeniba. Ti podatki kažejo, da so klinične farmakokinetične interakcije sorafeniba in zaviralcev CYP3A4 malo verjetne.

Substrati CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9

Sorafenib je *in vitro* približno enako močno zaviral CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9. V kliničnih farmakokinetičnih študijah, sočasna uporaba sorafeniba 400 mg dvakrat na dan s ciklofosfamidom, substratom CYP2B6 ali paklitakselom, substratom CYP2C8, ni povzročila klinično pomembnega zaviranja. Ti podatki kažejo, da sorafenib v priporočenih odmerkih 400 mg dvakrat na dan *in vivo* verjetno ne zavira CYP2B6 in CYP2C8.

Sočasno zdravljenje s sorafenibom in varfarinom, substratom CYP2C9, ne vpliva na povprečno vrednost PT-INR v primerjavi s placebom. Zato se lahko pričakuje, da je tveganje za klinično pomembno *in vivo* zaviranje CYP2C9 s sorafenibom zelo majhno. Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali fenpropionon, je treba redno spremljati vrednosti INR (glejte poglavje 4.4).

Substrati CYP3A4, CYP2D6 in CYP2C19

Sočasna uporaba sorafeniba in midazolama, dekstrometorfana ali omeprazola, ki so substrati citokromov CYP3A4, CYP2D6 oziroma CYP2C19, ne vpliva na izpostavljenost tem snovem. To kaže, da sorafenib niti ne zavira niti ne inducira naštetih izoenzimov citokroma P450. Zaradi tega so klinične farmakokinetične interakcije sorafeniba s substrati omenjenih encimov malo verjetne.

Substrati UGT1A1 in UGT1A9

Sorafenib je *in vitro* zaviral glukuronidacijo preko UGT1A1 in UGT1A9. Klinični pomen te ugotovitve ni znan (glejte nadaljevanje in poglavje 4.4).

In vitro študije indukcije CYP encimov

Aktivnost CYP1A2 in CYP3A4 se po uporabi sorafeniba *in vitro* na gojenih humanih jetrnih celicah ni spremenila, kar kaže, da je malo verjetno, da bi sorafenib induciral CYP1A2 in CYP3A4.

P-gp substrati

Pokazalo se je, da sorafenib *in vitro* zavira prenos beljakovine P-glikoprotein (P-gp). Pri sočasni uporabi sorafeniba, zvečanja plazemske koncentracije P-gp substrata, kot je digoksin, ni možno izključiti.

Sočasno jemanje z drugimi učinkovinami z delovanjem na novotvorbe

V kliničnih študijah so sorafenib uporabljali sočasno z več drugimi učinkovinami z delovanjem na novotvorbe (gemcitabin, cisplatin, oksaliplatin, paklitaksel, karboplatin, kapecitabin, doksorubicin, irinotekan, docetaksel in ciklofosfamid), v običajnih odmerkih. Sorafenib klinično pomembno ni vplival na farmakokinetiko gemcitabina, cisplatina, karboplatina, oksaliplatina ali ciklofosfamida.

Paklitaksel/karboplatin

Uporaba paklitaksela (225 mg/m^2) in karboplatina ($\text{AUC} = 6$) s sorafenibom ($\leq 400 \text{ mg}$ dvakrat na dan), s 3-dnevnimi prekinitvami v odmerjanju sorafeniba (dva dni pred in na dan aplikacije paklitaksela/karboplatina), ni pokazala pomembnega vpliva na farmakokinetiko paklitaksela. Sočasna uporaba paklitaksela (225 mg/m^2 , enkrat na vsake tri tedne) in karboplatina ($\text{AUC} = 6$) s sorafenibom (400 mg dvakrat na dan, brez prekinitev v odmerjanju sorafeniba) zveča izpostavljenost sorafenibu za 47 %, paklitakselu za 29 % in 6-OH paklitakselu za 50 %. Na farmakokinetiko karboplatina ne vpliva.

Ti podatki kažejo, da odmerka ni treba prilagajati, če se paklitaksel in karboplatin uporabljata sočasno s sorafenibom, s 3-dnevnimi prekinitvami pri odmerjanju sorafeniba (dva dni pred in na dan aplikacije paklitaksela/karboplatina). Klinično pomembno zvečanje izpostavljenosti sorafenibu in paklitakselu, pri sočasni uporabi s sorafenibom brez prekinitev v odmerjanju, ni znana.

Kapecitabin

Sočasna uporaba kapecitabina ($750 - 1050 \text{ mg/m}^2$ dvakrat na dan, 1 – 14 dni vsakih 21 dni) s sorafenibom (200 mg ali 400 mg dvakrat na dan, kontinuirana neprekinjena uporaba) ne kaže pomembne spremembe v izpostavljenosti sorafenibu, ampak 15 – 50 % zvečanje izpostavljenosti kapecitabinu in 0 – 52 % zvečanje izpostavljenosti 5-FU. Klinična pomembnost tega majhnega do zmerne zvečanja izpostavljenosti kapecitabinu in 5-FU, pri sočasni uporabi s sorafenibom, ni znana.

Doksorubicin/irinotekan

Med sočasno uporabo sorafeniba in doksorubicina se je AUC slednjega zvečala za 21 %. Med sočasno uporabo irinotekana, katerega aktivni presnovek SN-38 se nato presnovi prek UGT1A1, se AUC SN-38 zveča za 67 do 120 %, AUC irinotekana pa za 26 do 42 %. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan (glejte poglavje 4.4).

Docetaksel

Sočasna uporaba docetaksela (75 ali 100 mg/m^2 v enkratnem odmerku vsakih 21 dni) in sorafeniba (200 mg dvakrat na dan ali 400 mg dvakrat na dan od 2. do 19. dne enaindvajset dnevnega ciklusa s tridnevnimi prekinitvami pred uporabo docetaksela) zveča AUC docetaksela za 36 - 80 % in njegov C_{max} za 16 - 32 %. Pri sočasni uporabi sorafeniba in docetaksela je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Neomicin

Sočasna uporaba neomicina, nesistemskega protimikrobnega zdravila, ki se uporablja za eradikacijo črevesne flore, vpliva na enterohepatično presnovo sorafeniba (glejte poglavje 5.2, Biotransformacija in izločanje), kar zmanjša izpostavljenost sorafenibu. Pri zdravih prostovoljcih, ki so bili pet dni zdravljeni z neomicinom, se je povprečna izpostavljenost sorafenibu zmanjšala za 54 %. Učinkov ostalih antibiotikov niso preučevali, vendar so najverjetneje odvisni od njihovega delovanja na mikroorganizme z glukuronidazno aktivnostjo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi sorafeniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in pojav malformacij (glejte poglavje 5.3). Sorafenib in njegovi presnovki so pri podganah prehajali skozi placento; pričakovati je, da sorafenib škodljivo deluje na plod. Sorafeniba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno, po skrbnem pretehtanju nujnosti zdravljenja za mater in tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se sorafenib izloča v materino mleko. Pri živalih so se sorafenib in/ali njegovi presnovki izločali v mleko. Ker lahko sorafenib škoduje rasti in razvoju otroka (glejte poglavje 5.3), ženske med zdravljenjem s sorafenibom ne smejo dojiti.

Plodnost

Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko sorafenib vpliva na sposobnost razmnoževanja tako pri samcih kot samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Dokazov o vplivu sorafeniba na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pomembni resni neželeni učinki so bili srčni infarkt/ishemija, gastrointestinalna perforacija, hepatitis zaradi zdravil, krvavitve in hipertenzija/hipertenzivna kriza.

Najpogostejši neželeni učinki so bili driska, utrujenost, alopecija, okužba, kožne reakcije na dlane in podplatih (kar ustreza sindromu palmarno-plantarne eritrodisestezije po klasifikaciji MedDRA) in izpuščaj.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so se pojavili v več kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja, so naštet v spodnji preglednici 1 po organskih sistemih (po klasifikaciji MedDRA) in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Vsi neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih v različnih kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe	folikulitis			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija	levkopenija nevtropenija anemija trombocitopenija			
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije (tudi kožne reakcije in koprivnica) anafilaktična reakcija	angioedem	
Bolezni endokrinega sistema		hipotiroidizem	hipertiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija hipofosfatemija	hipokalcemija hipokaliemija hiponatriemija hipoglikemija	dehidracija		sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje		depresija			
Bolezni živčevja		periferna senzorna nevropatija disgevizija	reverzibilna posteriorna levkoencefalopatija *		encefalopatija ^o
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		zvenenje v ušesih			
Srčne bolezni		kongestivno srčno popuščanje* srčna ishemija in infarkt*		podaljšanje intervala QT	
Žilne bolezni	krvavitev (vključno s krvavitvami v prebavilih* in dihalih* ter možganske krvavitve*) hipertenzija	pordevanje	hipertenzivne krize*		anevrizme in disekcije arterij
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinoreja disfonija	intersticijski pljučni bolezni podobna stanja* (pljučnica, pljučnica zaradi obsevanja, akutna dihalna stiska, itd.)		

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	driska navzea bruhanje zaprtje	stomatitis (suha usta in glosodinija) dispepsija disfagija gastroezofagealni refluks	vnetje trebušne slinavke gastritis gastrointestinalne perforacije*		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvečanje vrednosti bilirubina in zlatenica holecistitis holangitis	hepatitis zaradi zdravil*	
Bolezni kože in podkožja	suha koža izpuščaji alopecija kožne reakcije na dlane in podplatih** rdečina srbenje	keratoakantom/ ploščatocelični karcinom kože eksfoliantni dermatitis akne luščenje kože hiperkeratoza	ekcem multiformni eritem	dermatitis zaradi obsevanja Stevens-Johnsonov sindrom levkocitoklastični vaskulitis toksična epidermalna nekroliza*	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	mialgija mišični spazmi		rabdomioliza	
Bolezni sečil		odpoved ledvic proteinurija		nefrotski sindrom	
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija	ginekomastija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost bolečine (v ustih, trebuhu in kosteh, bolečina v predelu tumorja in glavobol) zvišana telesna temperatura	astenija gripi podobno bolezensko stanje vnetje sluznice			
Preiskave	zmanjšanje telesne mase zvečanje vrednosti amilaz v krvi zvečanje vrednosti lipaz	prehodno zvečanje vrednosti transaminaz	prehodno zvečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi nenormalna vrednost INR nenormalna vrednost protrombina		

* Neželeni učinki lahko ogrozijo življenje ali povzročijo smrt. Ti dogodki se pojavljajo občasno ali celo manj pogosto kot občasno.

- **** Kožne reakcije na dlane in podplati ustrezajo sindromu palmarno-plantarne eritrodisestezije po klasifikaciji MedDRA.
- ° O primerih so poročali v obdobju trženja zdravila.

Opis izbranih neželenih učinkov

Kongestivno srčno popuščanje

V kliničnih študijah pod pokroviteljstvom farmacevtskega podjetja, so o kongestivnem srčnem popuščanju kot neželenem učinku poročali pri 1,9 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom (N=2276). V študiji 11213 (karcinom ledvičnih celic) so poročali o kongestivnem srčnem popuščanju pri 1,7 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V študiji 100554 (karcinom jetrnih celic) so o teh učinkih poročali pri 0,99 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

V kliničnih preskušanjih so se nekateri neželeni učinki kot na primer kožne reakcije na dlane in podplati, driska, alopecija, zmanjšanje telesne mase, hipertenzija, hipokalcemija in keratoakantom/ploščatocelični karcinom kože pojavljali pogostejše pri bolnikih z diferenciranim karcinomom ščitnice kot pri bolnikih s karcinomom ledvičnih celic ali karcinomom jetrnih celic.

Nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav pri bolnikih s karcinomom jetrnih celic (študija 3) in karcinomom ledvičnih celic (študija 1)

Zelo pogosto so poročali o zvečanih vrednostih lipaz in amilaz. V študiji 1 (karcinom ledvičnih celic) so se vrednosti lipaz zvečale na 3. ali 4. stopnjo po CTCAE pri 11 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 7 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v študiji 3 (karcinom jetrnih celic) pa pri 9 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Vrednosti amilaz so se v študiji 1 zvečale na 3. ali 4. stopnjo po CTCAE pri 1 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in pri 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v študiji 3 pa pri 2 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Klinični pankreatitis se je v študiji 1 pojavil pri dveh od 451 bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom (4. stopnje po CTCAE), v študiji 3 pri enem od 297 bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom (2. stopnje po CTCAE), in v študiji 1 pri enem od 451 bolnikov, ki so prejeli placebo (2. stopnje po CTCAE).

Laboratorijsko so zelo pogosto ugotovili hipofosfatemijo: v študiji 1 se je pojavila pri 45 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 12 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v študiji 3 pa pri 35 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 11 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Hipofosfatemija 3. stopnje po CTCAE (1 do 2 mg/dl) se je v študiji 1 pojavila pri 13 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 3 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v študiji 3 pa pri 11 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V študiji 1 se v nobeni skupini bolnikov ni pojavila hipofosfatemija 4. stopnje po CTCAE (< 1 mg/dl), v študiji 3 pa se je pojavila pri enem bolniku v skupini bolnikov, ki so prejeli placebo. Vzrok hipofosfatemije, povezane z uporabo sorafeniba, ni znan.

Nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav 3. ali 4. stopnje po CTCAE (limfopenija in nevtropenija) so se pojavile pri ≥ 5 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom.

O hipokalcemiji so v študiji 1 poročali pri 12 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom v primerjavi s 7,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v študiji 3 pa pri 26,5 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom v primerjavi s 14,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini poročil je bila hipokalcemija nizke stopnje (1. in 2. stopnje po CTCAE). Hipokalcemija 3. stopnje po CTCAE (6,0 – 7,0 mg/dl) se je v študiji 1 pojavila pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in pri 0,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v študiji 3 pa se je pojavila pri 1,8 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in 1,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Hipokalcemija 4. stopnje po CTCAE (< 6,0 mg/dl) se je v študiji 1 pojavila pri 1,1 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v študiji 3 pa se je pojavila pri 0,4 % bolnikov, ki so se

zdravili s sorafenibom, in pri 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Vzrok hipokalcemije, povezane z uporabo sorafeniba, ni znan.

V študijah 1 in 3 so opazili zmanjšanje vrednosti kalija pri 5,4 % in 9,5 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, oziroma 0,7 % in 5,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini poročil je bila hipokalcemija nizke stopnje (1. stopnje po CTCAE). V teh študijah se je hipokalcemija 3. stopnje po CTCAE pojavila pri 1,1 % in 0,4 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, oziroma pri 0,2 % in 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Poročil o hipokalcemiji 4. stopnje po CTCAE ni bilo.

Nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav pri bolnikih z diferenciranim karcinomom ščitnice (študija 5)

O hipokalcemiji so poročali pri 35,7 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, v primerjavi z 11,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Večinoma so poročali o hipokalcemiji nizke stopnje. Hipokalcemija 3. stopnje po CTCAE se je pojavila pri 6,8 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in pri 1,9 % bolnikov v skupini bolnikov, ki so prejeli placebo, hipokalcemija 4. stopnje po CTCAE pa se je pojavila pri 3,4 % bolnikov, ki so se zdravili s sorafenibom, in pri 1,0 % bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Druge klinično pomembne nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav, ki so jih opazili v študiji 5, so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 2: Nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav, o katerih so poročali med zdravljenjem bolnikov z diferenciranim karcinomom ščitnice (študija 5) v dvojno slepem obdobju

Laboratorijski kazalec (v % preučenih vzorcev)	sorafenib N = 207			placebo N = 209		
	vse stopnje*	stopnja 3*	stopnja 4*	vse stopnje*	stopnja 3*	stopnja 4*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						
anemija	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
trombocitopenija	18,4	0	0	9,6	0	0
nevtropenija	19,8	0,5	0,5	12	0	0
limfopenija	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Presnovne in prehranske motnje						
hipokalcemija	17,9	1,9	0	2,4	0	0
hipofosfatemija**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						
zvečana vrednost bilirubina	8,7	0	0	4,8	0	0
zvečana vrednost ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
zvečana vrednost AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Preiskave						
zvečana vrednost amilaze	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
zvečana vrednost lipaze	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* terminološko poenoteni kriteriji za neželene učinke (CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 3,0

** vzrok hipofosfatemije, povezane z uporabo sorafeniba, ni znan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri prevelikem odmerjanju sorafeniba ni specifičnega zdravljenja. V kliničnih preskušanjih je bil največji odmerek sorafeniba 800 mg dvakrat na dan. Neželeni učinki, ki so se pojavili po zaužitju največjega odmerka, so bili predvsem driska in kožne spremembe. V primeru suma na preveliko odmerjanje je treba zdravljenje s sorafenibom prenehati in začeti z ustreznim podpornim zdravljenjem, če je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druge učinkovine z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EX02

Sorafenib je multikinazni zaviralec, ki *in vitro* ter *in vivo* deluje antiproliferacijsko in antiangiogeno.

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Sorafenib je multikinazni zaviralec, ki zmanjša proliferacijo tumorskih celic *in vitro*. Zavira rast širokega spektra humanih tumorskih presadkov pri atimičnih miših, hkrati pa zmanjšuje tumorsko angiogenezo. Sorafenib zavira delovanje različnih tarč v tumorski celici (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT in FLT-3) in tumorskem žilju (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 in PDGFR- β). Kinaze RAF so serin/treonin-kinaze, medtem ko so c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 in PDGFR- β receptorji tirozin-kinaze.

Klinična učinkovitost

Klinično varnost in učinkovitost sorafeniba so preučevali pri bolnikih s karcinomom jetrnih celic in bolnikih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic ter pri bolnikih z diferenciranim karcinomom ščitnice.

Karcinom jetrnih celic

Študija 3 (študija 100554) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija III. faze pri 602 bolnikih s karcinomom jetrnih celic. Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med skupino bolnikov, ki so se zdravila s sorafenibom in skupino bolnikov, ki so prejeli placebo primerljive glede na stanje po ECOG (stanje 0: 54 % v primerjavi s 54 %; stanje 1: 38 % v primerjavi z 39 %; stanje 2: 8 % v primerjavi s 7 %), stadij TNM (stadij I: < 1 % v primerjavi z < 1 %; stadij II: 10,4 % v primerjavi z 8,3 %; stadij III: 37,8 % v primerjavi s 43,6 %; stadij IV: 50,8 % v primerjavi s 46,9 %) in stadij BCLC (stadij B: 18,1 % v primerjavi s 16,8 %; stadij C: 81,6 % v primerjavi s 83,2 %; stadij D: < 1 % v primerjavi z 0 %).

Študija je bila ustavljena po načrtovani vmesni analizi celokupnega preživetja, ker je bila presežena vnaprej določena meja učinkovitosti. Kar zadeva celokupno preživetje, je analiza pokazala statistično značilno prednost sorafeniba pred placebom (razmerje ogroženosti: 0,69, $p = 0,00058$, glejte preglednico 3).

Iz te študije je na voljo le malo podatkov o bolnikih z okvaro jeter Child Pugh B, medtem ko je bil z okvaro jeter Child Pugh C vključen le en bolnik.

Preglednica 3: Izsledki o učinkovitosti iz študije 3 (študija 100554) pri karcinomu jetrnih celic

Parameter učinkovitosti	sorafenib (N = 299)	placebo (N = 303)	vrednost p	RO (95-% IZ)
Celokupno preživetje [mediana, tedni (95-% IZ)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Čas do napredovanja [mediana, tedni (95-% IZ)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

IZ = interval zaupanja, RO = razmerje ogroženosti (sorafenib v primerjavi s placebom)

* statistično značilno, ker je bila vrednost p pod vnaprej določeno vrednostjo O'Brien-Flemingove zgornje meje 0,0077

** neodvisna ocena radioloških posnetkov

Z drugo mednarodno, multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo III. faze (študija 4, 11849) so ocenili klinično koristnost sorafeniba pri 226 bolnikih z napredovalim karcinomom jetrnih celic. Študija, ki je potekala na Kitajskem, v Koreji in Tajvanu je potrdila ugotovitve iz študije 3; razmerje med koristmi in tveganji je bilo v prid uporabi sorafeniba (razmerje ogroženosti (celokupno preživetje): 0,68, $p = 0,01414$).

Pri vnaprej določenih stratifikacijskih faktorjih (stanje po ECOG, prisotnost ali odsotnost makroskopske žilne prizadetosti in/ali širjenje tumorja zunaj jeter) iz študij 3 in 4 je bilo razmerje ogroženosti vedno v prid sorafeniba v primerjavi s placebom. Analiza podskupin je nakazala, da je pri bolnikih s prisotnimi oddaljenimi zasevki na začetku zdravljenja učinek zdravljenja manj izrazit.

Karcinom ledvičnih celic

Varnost in učinkovitost sorafeniba pri zdravljenju napredovalega karcinoma ledvičnih celic so preučevali v dveh kliničnih študijah:

Študija 1 (študija 11213) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija III. faze, v katero so bili vključeni 903 bolniki. Vključeni so bili samo bolniki s svetloceličnim karcinomom ledvičnih celic in z majhnim ali zmernim tveganjem po kriterijih MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Primarna končna izida študije sta bila celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni – angl. PFS (*Progression-free Survival*).

Približno polovica bolnikov je imela oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 in polovica jih je bila po kriterijih MSKCC razvrščena v prognostično skupino z majhnim tveganjem.

PFS je bilo ovrednoteno s slepo neodvisno oceno radioloških posnetkov po kriterijih RECIST. Analiza PFS je bila pri 769 bolnikih izvedena po 342 dogodkih. Mediana PFS je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s sorafenibom 167 dni in pri tistih, ki so prejeli placebo 84 dni (RO = 0,44; 95-% IZ: 0,35 – 0,55; $p < 0,000001$). Starost, prognoza po kriterijih MSKCC, ECOG PS in predhodno zdravljenje niso vplivali na terapevtski učinek.

Vmesna analiza (druga vmesna analiza) celokupnega preživetja je bila pri 903 bolnikih izvedena po 367 smrtnih dogodkih. Nominalna alfa vrednost te analize je bila 0,0094. Mediana preživetja je bila 19,3 mesecev pri bolnikih, ki so se zdravili s sorafenibom, in 15,9 mesecev pri tistih, ki so prejeli placebo (RO = 0,77; 95-% IZ: 0,63 – 0,95; $p = 0,015$). V tem času je približno 200 bolnikov iz skupine bolnikov, ki so prejeli placebo, prešlo na zdravljenje s sorafenibom.

Študija 2 je bila izključitvena študija II. faze, v katero so bili vključeni bolniki z različnimi vrstami rakavih bolezni z metastazami, tudi s karcinomom ledvičnih celic. Bolniki, pri katerih je bilo pri zdravljenju s sorafenibom stanje stabilno so bili randomizirani v skupino bolnikov, ki so prejeli placebo ali skupino, ki je nadaljevala zdravljenje s sorafenibom. Pri bolnikih s karcinomom ledvičnih celic, ki so jemali sorafenib, je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) značilno daljše (163 dni), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (41 dni) ($p = 0,0001$, RO = 0,29).

Diferencirani karcinom ščitnice (DTC)

Študija 5 (študija 14295) je bilo mednarodno, multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje III. faze, v katerega je bilo vključenih 417 bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim diferenciranim karcinomom ščitnice, odpornim na radioaktivni jod. Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), ocenjeno s slepim neodvisnim radiološkim pregledom z uporabo meril RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumors*), je bil primarni opazovani dogodek študije. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali celokupno preživetje (OS), stopnjo odziva tumorja in trajanje odziva. Po napredovanju bolezni so bolniki lahko odprto prejeli sorafenib.

Bolniki so bili vključeni v študijo, če je njihova bolezen napredovala v 14 mesecih po vključitvi in so imeli DTC, odporen na radioaktivni jod (RAI – radioactive iodine). DTC, odporen na RAI, je bil opredeljen kot lezija brez privzema joda na slikanju RAI ali vrednost kumulativnega RAI $\geq 22,2$ GBq ali napredovanje bolezni po zdravljenju z RAI v 16 mesecih po vključitvi ali po dveh zdravljenjih z RAI v razmaku 16 mesecev.

Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolnikov so bile dobro uravnotežene v obeh zdravljenih skupinah. Metastaze so bile prisotne v pljučih pri 86 %, v bezgavkah pri 51 % in v kosteh pri 27 % bolnikov. Mediana prejete kumulativne aktivnosti radioaktivnega joda pred vključitvijo je bila približno 14,8 GBq. Največ bolnikov je imelo papilarni karcinom (56,8 %), sledil je folikularni (25,4 %) in slabo diferenciran karcinom (9,6 %).

Mediana čas PFS je bil 10,8 meseca v skupini s sorafenibom v primerjavi s 5,8 meseca v skupini s placebom (RO = 0,587; 95-% IZ: 0,454, 0,758; enostranski $p < 0,0001$). Učinek sorafeniba na PFS je bil dosleden neodvisno od geografskega območja, starosti nad ali pod 60 let, spola, histološkega podtipa in prisotnosti ali odsotnosti kostnih metastaz.

V analizi celokupnega preživetja, ki je bila izvedena 9 mesecev po preseku podatkov za končno analizo PFS, ni bilo statistično pomembne razlike v celokupnem preživetju med zdravljenima skupinama (RO = 0,884; 95-% IZ: 0,633, 1,236, enostranska vrednost p od 0,236). Mediana OS ni bila dosežena v skupini s sorafenibom in je bila 36,5 meseca v skupini s placebom. Sto sedeminpetdeset (75 %) bolnikov, randomiziranih na placebo, in 61 (30 %) bolnikov, randomiziranih na sorafenib, je odprto prejelo sorafenib. Mediana trajanja zdravljenja v dvojno slepem obdobju je bilo 46 tednov (razpon 0,3–135) za bolnike, ki so prejeli sorafenib, in 28 tednov (razpon 1,7–132) za bolnike, ki so prejeli placebo.

Popolnega odziva (CR – complete response) po kriterijih RECIST niso opazili. Celotna stopnja odziva (CR + delni odziv (PR – partial response)) pri neodvisni radiološki oceni je bila višja v skupini s sorafenibom (24 bolnikov, 12,2 %) kot v skupini s placebom (1 bolnik, 0,5 %), enostranski $p < 0,0001$. Mediana trajanje odziva je bilo 309 dni (95-% IZ: 226–505 dni) pri bolnikih, zdravljenih s sorafenibom, ki so imeli PR. Post-hoc analiza podskupin glede na največjo velikost tumorja je pokazala učinek zdravljenja na PFS v korist sorafeniba v primerjavi s placebom pri bolnikih z največjo velikostjo tumorja 1,5 cm ali več (RO 0,54 (95-% IZ: 0,41–0,71)), medtem ko so o številčno nižjem učinku poročali pri bolnikih z največjo velikostjo tumorja manj kot 1,5 cm (RO 0,87 (95-% IZ: 0,40–1,89)).

Post-hoc analiza podskupin glede na izhodiščne simptome karcinoma ščitnice je pokazala učinek zdravljenja na PFS v korist sorafeniba v primerjavi s placebom tako pri simptomatskih kot

asimptomatskih bolnikih. RO preživetja brez napredovanja bolezni je bilo 0,39 (95-% IZ: 0,21–0,72) za bolnike s simptomi ob izhodišču in 0,60 (95-% IZ: 0,45–0,81) za bolnike brez simptomov ob izhodišču.

Podaljšanje intervala QT

V študijah klinične farmakologije, so opravili meritve intervala QT/QTc pri 31 bolnikih na začetku in na koncu zdravljenja. Po 28-dnevnem ciklusu zdravljenja, je bil v času največje koncentracije sorafeniba, interval QTcB daljši za 4 ± 19 msec in interval QTcF za 9 ± 18 msec kot pri tistih, ki so na začetku zdravljenja prejeli placebo. Po koncu zdravljenja ni bil v EKG pri nobenem bolniku interval QTcB ali QTcF > 500 msec (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij za referenčno zdravilo, ki vsebuje sorafenib, za vse skupine pediatrične populacije, pri ledvičnem karcinomu in karcinomu ledvičnega meha (razen pri nefroblastomu, nefroblastomozi, sarkomu svetlih celic, mezoblastnemu nefromu, karcinomu ledvičnega parenhima in rabdomiosarkomu) in jetrnem karcinomu in karcinomu intrahepatičnih žolčnih vodov (razen pri hepatoblastomu) ter diferenciranemu karcinomu ščitnice (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Srednja relativna biološka uporabnost tablet sorafeniba je v primerjavi s peroralno raztopino 38- do 49-odstotna. Absolutna biološka uporabnost ni znana. Po peroralni uporabi je največja plazemska koncentracija sorafeniba dosežena v približno treh urah. Če je bil sorafenib zaužit hkrati z zelo mastno hrano, je bila njegova absorpcija v primerjavi s tisto po zaužitju na tešče manjša za 30 %.

Pri odmerkih več kot 400 mg dvakrat na dan, se povprečna C_{max} in AUC nista zvečali sorazmerno z odmerki. *In vitro* se na humane plazemske beljakovine veže 99,5 % sorafeniba.

Po sedemdnevem večkratnem odmerjanju sorafeniba se je pojavilo 2,5 do 7-kratno kopičenje v primerjavi z enkratnim odmerkom. Sorafenib doseže koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v sedmih dneh; razmerje med največjo in najmanjšo povprečno koncentracijo je manj kot 2.

Koncentracije sorafeniba v stanju dinamičnega ravnovesja po dajanju odmerkov 400 mg dvakrat na dan so ocenili pri bolnikih z diferenciranim karcinomom ščitnice, karcinomom ledvičnih celic in karcinomom jetrnih celic. Največjo povprečno koncentracijo so opazili pri bolnikih z diferenciranim karcinomom ščitnice (približno dvakrat večjo od opažene pri bolnikih s karcinomom ledvičnih celic in karcinomom jetrnih celic), vendar je bila variabilnost pri vseh vrstah tumorjev velika. Razlog za večjo koncentracijo pri bolnikih z diferenciranim karcinomom ščitnice ni znan.

Biotransformacija in izločanje

Razpolovna doba izločanja sorafeniba je približno 25 do 48 ur. Sorafenib se presnovi predvsem v jetrih, in sicer z oksidacijo, pri kateri posreduje CYP3A4, in glukuronidacijo, pri kateri posreduje UGT1A9. Konjugati sorafeniba se lahko s pomočjo bakterijske glukuronidazne aktivnosti v prebavilih razcepijo, kar omogoča reabsorpcijo nekonjugirane učinkovine. Sočasna uporaba neomicina, ki vpliva na ta proces, zmanjša povprečno biološko uporabnost sorafeniba za 54 %.

V stanju dinamičnega ravnovesja kroži v plazmi približno 70 do 85 % presnovkov sorafeniba. Odkrili so osem presnovkov, pet od njih v plazmi. *In vitro* sta si učinka glavnega presnovka sorafeniba v plazmi, piridin N-oksida in sorafeniba, podobna. V stanju dinamičnega ravnovesja ta presnovek predstavlja približno 9 do 16 % presnovkov v krvnem obtoku.

Po peroralnem zaužitju 100 mg raztopine sorafeniba so po 14 dneh zbrali 96 % odmerka; 77 % se ga je izločilo z blatom, 19 % pa s sečem v obliki glukuronidnih presnovkov. Nespremenjeni sorafenib, tj. 51 % odmerka, so odkrili v blatu, ne pa tudi v seču, kar kaže na to, da nespremenjena učinkovina, ki se izloča z žolčem, morda prispeva k celokupnemu izločanju sorafeniba.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Analize demografskih podatkov kažejo, da ni povezave med farmakokinetiko in bolnikovo starostjo (do 65 let), spolom ali telesno maso.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij sorafeniba pri otrocih niso izvedli.

Rasa

Med preiskovanci bele in azijske rase ni klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki.

Okvara ledvic

V štirih kliničnih preskušanjih I. faze je bila izpostavljenost sorafenibu v stabilnem stanju pri bolnikih z blago ali zmerno hudo okvaro ledvic podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. V študiji klinične farmakologije (posamezen odmerek 400 mg sorafeniba) niso opazili povezanosti med izpostavljenostjo sorafenibu in delovanjem ledvic niti pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic niti pri tistih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic. Podatkov o bolnikih, ki potrebujejo dializo, ni na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih s karcinomom jetrnih celic (*HCC – hepatocellular carcinoma*) in blago do zmerno hudo okvaro jeter (Child Pugh A ali B) so bile izpostavljenosti primerljive in v okviru tistih, ki so jih ugotovili pri bolnikih brez okvare jeter. Farmakokinetika (PK) sorafeniba pri bolnikih z okvaro jeter (Child Pugh A in B) brez karcinoma jetrnih celic je bila podobna farmakokinetiki pri zdravih prostovoljcih. Podatkov o bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) ni na voljo. Sorafenib se izloča v glavnem skozi jetra, zato se pri teh bolnikih izpostavljenost sorafenibu lahko zveča.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil sorafeniba so ocenjevali pri miših, podganah, psih in kuncih. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so odkrili spremembe (degeneracije in regeneracije) v različnih organih, kadar je bila izpostavljenost manjša od pričakovane klinične izpostavljenosti (glede na AUC).

Po ponavljajočem se odmerjanju sorafeniba mladim psom v razvoju so opazili vpliv na kosti in zobe, kadar je bila izpostavljenost manjša od klinične izpostavljenosti. Spremembe so bile povezane z nepravilnostmi v zakostenevanju ravnega hrustanca stegenice, hipocelularnostjo kostnega mozga pri spremembah ravnega hrustanca in s strukturnimi spremembami zobnega dentina. Pri odraslih psih teh učinkov niso opazili.

Opravljenе so bile standardne genotoksične študije. Izsledki *in vitro* testov na celicah sesalcev (jajčniki samic kitajskega hrčka) za klastogenost so bili pozitivni (več strukturnih kromosomskih aberacij v navzočnosti aktivacije presnove). Sorafenib ni bil genotoksičen pri Amesovem testu, niti *in vivo* v poskusu na mišjih mikronukleusih. V *in vitro* bakterijskem testu (Amesov test) je bil eden od vmesnih produktov sinteze sorafeniba, ki se nahaja tudi v končni učinkovini (< 0,15 %) pozitiven na mutagenost. Poleg tega je v skupini standardnih genotoksičnih študij sorafenib vključeval 0,34 % PAPE.

Študij kancerogenega potenciala sorafeniba niso izvedli.

Posebnih študij za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso izvedli. Neželeni vpliv na plodnost samcev in samic pa je vseeno pričakovati, kajti v študijah, v katerih so živali dobivale ponavljajoče se odmerke in je bila izpostavljenost manjša od pričakovane klinične izpostavljenosti (glede na AUC), so se pojavile spremembe v reprodukcijskih organih samcev in samic. Značilne spremembe so bile degeneracija in retenca testisov, nadmodka, prostate in semenskih mešičkov podgan. Pri podganjih samicah sta se pojavili centralna nekroza rumenega telesca in zastoj razvoja foliklov v jajčnikih. Pri psih so opazili tubulno degeneracijo testisov in oligospermijo.

Sorafenib je deloval embriotoksično in teratogeno pri podganah in kuncih, kadar je bila izpostavljenost manjša od klinične izpostavljenosti. Zmanjšala se je telesna masa brejih samic in njihovih plodov, zvečalo število resorpcij plodov ter število malformacij zunanjih in visceralnih organov.

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da je lahko sorafenibijev tosilat v okolju obstojen, bioakumulativen in strupen za okolje. Ocena tveganja za okolje je na voljo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila (EPAR) (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

premrežen natrijev karmelozat
mikrokristalna celuloza
hipromeloza
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)
makrogol (E1521)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminijevi-aluminijevi perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki v velikosti pakiranja s po 112 x 1 filmsko obloženo tableto v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo je lahko nevarno za okolje. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1696/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. november 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sorafenib Accord 200 mg filmsko obložene tablete

sorafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 200 mg sorafeniba (v obliki tosilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

112 x 1 tableta

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/22/1696/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sorafenib Accord #200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Sorafenib Accord 200 mg tablete

sorafenib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Sorafenib Accord 200 mg filmsko obložene tablete sorafenib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sorafenib Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sorafenib Accord
3. Kako jemati zdravilo Sorafenib Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sorafenib Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Sorafenib Accord in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Sorafenib Accord se uporablja za zdravljenje bolnikov z rakom jeter (*karcinom jetrnih celic*). Zdravilo Sorafenib Accord se uporablja tudi za zdravljenje bolnikov z rakom ledvic (*napredovali karcinom ledvičnih celic*), če standardno zdravljenje ni ustavilo napredovanja bolezni ali če se standardno zdravljenje ocenjuje kot neprimerno. Zdravilo Sorafenib Accord se uporablja za zdravljenje bolnikov z rakom ščitnice (*diferencirani karcinom ščitnice*).

Zdravilo Sorafenib Accord je *multikinazni zaviralec*. Deluje tako, da upočasni rast rakavih celic in prekine oskrbo s krvjo, ki je potrebna za rast rakavih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sorafenib Accord

Ne jemljite zdravila Sorafenib Accord

- če ste **alergični** na sorafenib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Sorafenib Accord se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Sorafenib Accord

- če imate **težave s kožo**. Zdravilo Sorafenib Accord lahko povzroči kožne izpuščaje in kožne reakcije, še posebej na dlaneh in podplatih. Običajno jih lahko zdravi vaš zdravnik. V nasprotnem primeru, bo zdravnik zdravljenje z zdravilom Sorafenib Accord začasno ali trajno prenehal.
- če imate **visok krvni tlak**. Zdravilo Sorafenib Accord lahko zviša krvni tlak; zdravnik bo spremljal vrednosti krvnega tlaka in vam, če bo potrebno, predpisal zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka.
- če imate ali ste imeli **anevrizmo** (razširitev in oslabeitev stene krvne žile) ali **raztrganino v steni krvne žile**.

- **če imate sladkorno bolezen.** Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba redno preverjati vrednosti sladkorja v krvi. Tako zdravnik oceni, ali je treba odmerke zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni prilagoditi, da se zmanjša tveganje za nizke vrednosti sladkorja v krvi.
- **če se pojavijo kakršne koli težave zaradi krvavitve ali če jemljete varfarin ali fenprokumon.** Med zdravljenjem z zdravilom Sorafenib Accord se lahko zveča tveganje za krvavitve. To se zveča tudi pri tistih bolnikih, ki jemljejo varfarin ali fenprokumon, zdravili, ki redčita kri in tako preprečujeta nastanek krvnih strdkov.
- **če se pojavijo bolečine v prsnem košu ali težave s srcem.** Zdravnik se bo morda odločil za začasno ali trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Sorafenib Accord.
- **če imate motnje v delovanju srca,** kot npr. nenormalen električni signal imenovan »podaljšanje intervala QT«.
- **če je pri vas načrtovan kirurški poseg oz. ste pred kratkim imeli kirurški poseg.** Zdravilo Sorafenib Accord lahko vpliva na celjenje ran. Običajno je treba zdravilo Sorafenib Accord prenehati jemati pred kirurškim posegom. Zdravnik vam bo svetoval, kdaj boste zdravilo Sorafenib Accord lahko spet začeli jemati.
- **če dobivate irinotekan ali docetaksel,** ki sta prav tako zdravili za zdravljenje rakavih bolezni. Zdravilo Sorafenib Accord lahko zveča njun učinek in še posebej neželene učinke.
- **če jemljete neomicin ali druge antibiotike.** Učinek zdravila Sorafenib Accord se lahko zmanjša.
- **če imate hudo okvaro jeter.** Med jemanjem zdravila Sorafenib Accord so lahko neželeni učinki hujši.
- **če imate oslajeno delovanje ledvic.** Zdravnik bo spremljal ravnovesje tekočin in elektrolitov.
- **Plodnost.** Zdravilo Sorafenib Accord lahko zmanjša plodnost tako pri moških kot ženskah. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem lahko pride do **predrtja želodčne/črevesne stene (gastrointestinalna perforacija)** (glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki). V takem primeru bo zdravnik zdravljenje prenehal.
- **če imate raka ščitnice.** Zdravnik bo spremljal vrednosti kalcija v krvi in vrednosti ščitničnega hormona.
- **če se pri vas pojavijo naslednji simptomi, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj je to lahko življenjsko nevarno stanje:** siljenje na bruhanje, kratka sapa, nereden srčni utrip, mišični krči, epileptični napadi, motnost urina in utrujenost. Vzrok za to je lahko skupina presnovnih zapletov, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem raka in so posledica produktov razgradnje odmirajočih rakavih celic (sindrom razpada tumorja) ter lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic in akutno odpoved ledvic (glejte tudi poglavje 4: Možni neželeni učinki).

Obvestite zdravnika, če kar koli od naštetega velja tudi za vas. Morda bo potrebno dodatno zdravljenje ali sprememba odmerka zdravila Sorafenib Accord ali pa bo treba zdravljenje z zdravilom Sorafenib Accord trajno prenehati (glejte tudi poglavje 4, Možni neželeni učinki).

Otroci in mladostniki

Uporabe sorafeniba pri otrocih in mladostnikih niso preskušali.

Druga zdravila in zdravilo Sorafenib Accord

Nekatera zdravila lahko vplivajo na zdravilo Sorafenib Accord, prav tako pa lahko tudi zdravilo Sorafenib Accord vpliva na druga zdravila. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo:

- rifampicin, neomicin ali druga zdravila za zdravljenje okužb (**antibiotike**)
- šentjanževko, pripravek rastlinskega izvora za zdravljenje **depresije**
- fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital za zdravljenje **epilepsije** in drugih stanj
- **kortikosteroid** deksametazon, ki se uporablja pri različnih stanjih
- antikoagulant varfarin ali fenprokumon, ki **preprečujeta nastajanje krvnih strdkov**
- doksorubicin, kapecitabin, docetaksel, paklitaksel in irinotekan, ki so zdravila za **zdravljenje rakavih bolezni**
- digoksin, ki se uporablja za zdravljenje blagega do zmerne srčnega popuščanja

Nosečnost in dojenje

Pazite, da med zdravljenjem z zdravilom Sorafenib Accord ne zanosite. Če menite, da bi med zdravljenjem z zdravilom Sorafenib Accord lahko zanosili, uporabljajte zanesljivo kontracepcijo. Če med zdravljenjem z zdravilom Sorafenib Accord zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika, ki bo presodil, ali smete nadaljevati z zdravljenjem.

Med zdravljenjem z zdravilom Sorafenib Accord ne smete dojit, saj zdravilo lahko vpliva na rast in razvoj otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Dokazov o vplivu zdravila Sorafenib Accord na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev ni.

Zdravilo Sorafenib Accord vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako jemati zdravilo Sorafenib Accord

Priporočeni odmerek zdravila Sorafenib Accord za odrasle je 2 tableti po 200 mg, dvakrat na dan.

To ustreza dnevni odmerku 800 mg ali štirim tabletam na dan.

Tablete Sorafenib Accord zaužijte z vodo (kozarec vode), brez hrane ali z malo oziroma zmerno mastnim obrokom hrane. Zdravila Sorafenib Accord ne jemljite s hrano, ki vsebuje zelo veliko maščob, saj ta zmanjša učinkovitost zdravila. Če nameravate zaužiti mastno hrano, vzemite tablete najmanj eno uro pred obrokom hrane ali dve uri po njem.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembno je, da to zdravilo jemljete vsak dan ob približno istem času, saj se tako vzdržuje stalna vrednost zdravila v krvnem obtoku.

Zdravljenje s tem zdravilom običajno traja toliko časa, dokler je opaziti klinično korist oziroma dokler se vam ne pojavijo nesprejemljivi neželeni učinki zdravila.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sorafenib Accord, kot bi smeli

Če ste vi (ali kdor koli) vzeli odmerek zdravila, ki je večji od predpisanega, o tem **takoj obvestite zdravnika.** Po zaužitju prevelikega odmerka zdravila Sorafenib Accord je pojav neželenih učinkov bolj verjeten oziroma so ti hujši, še posebej driska in kožne reakcije. Zdravnik vam bo morda svetoval, da to zdravilo prenehate jemati.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Sorafenib Accord

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Sorafenib Accord, ga vzemite takoj ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, pozabljenega odmerka ne vzemite, temveč počakajte do naslednjega rednega odmerka. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti posamezne odmerke.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. To zdravilo lahko vpliva tudi na izvide nekaterih krvnih preiskav.

Zelo pogosti neželeni učinki: (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- občutek slabosti (*navzea*)
- občutek oslabelosti ali utrujenosti (*izčrpanost*)
- bolečine (tudi bolečine v ustih, trebuhu, glavobol, bolečine v kosteh, bolečine v predelu tumorja)

- izpadanje las (*alopecija*)
- pordele ali boleče dlani ali podplati (*kožne reakcije na dlane in podplati*)
- srbenje ali izpuščaji
- bruhanje
- krvavitve (tudi krvavitve v možganih, črevesni steni in dihalih; *hemoragija*)
- visok krvni tlak ali zvišanje krvnega tlaka (*hipertenzija*)
- okužbe
- izguba apetita (*anoreksija*)
- zaprtje
- bolečine v sklepih (*artralgija*)
- zvišana telesna temperatura
- izguba telesne mase
- suha koža

Pogosti neželeni učinki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- gripi podobno stanje
- slaba prebava (*dispepsija*)
- težave pri požiranju (*disfagija*)
- vnetja ali suha usta, bolečine v jeziku (*stomatitis in vnetje sluznice*)
- nizke vrednosti kalcija v krvi (*hipokalcemija*)
- nizke vrednosti kalija v krvi (*hipokaliemija*)
- nizke vrednosti sladkorja v krvi (*hipoglikemija*)
- bolečine v mišicah (*mialgija*)
- motnje zaznavanja v prstih rok in nog, tudi mravljinčenje ali odrevenelost (*periferna senzorična nevropatija*)
- depresija
- težave pri doseganju ali ohranjanju erekcije (*impotenca*)
- spremembe glasu (*disfonija*)
- mozoljavost
- vnetja, suha ali luskasta koža, ki se lušči (*dermatitis, deskvamacija kože*)
- srčno popuščanje
- srčna kap (*miokardni infarkt*) ali bolečina v prsnem košu
- zvenenje v ušesih (*tinitus*)
- odpoved ledvic
- nenormalno visoke vrednosti beljakovin v seču (*proteinurija*)
- splošna oslabelelost ali izguba moči (*astenija*)
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (*levkopenija ali nevtropenija*)
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (*anemija*)
- zmanjšanje števila krvnih ploščic v krvi (*trombocitopenija*)
- vnetje lasnih foliklov (*folikulitis*)
- zmanjšano delovanje ščitnice (*hipotiroidizem*)
- zmanjšane vrednosti natrija v krvi (*hiponatremija*)
- motnje okušanja (*disgevzija*)
- pordelost obraza in pogosto tudi drugih delov kože
- izcejanje iz nosu (*rinoreja*)
- zgaga (*gastroezofagealni refluks*)
- kožni rak (*keratoakantom/ploščatocelični karcinom kože*)
- zadebelitev zunanje plasti kože (*hiperkeratoza*)
- nenadno, nenamerno krčenje mišice (*mišični spazmi*)

Občasni neželeni učinki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetja želodčne sluznice (*gastritis*)
- bolečine v trebuhu (*abdomnu*) zaradi vnetja trebušne slinavke, žolčnika in/ali žolčnih vodov
- porumenela koža ali oči (*zlatenica*) zaradi zvečanih vrednosti žolčnih barvil (*hiperbilirubinemija*)
- reakcije, podobne alergijskim (tudi kožne reakcije in izpuščaji)
- dehidracija

- čezmerna rast dojk (*ginekomastija*)
- težave pri dihanju (*pljučna bolezen*)
- ekcem
- čezmerno delovanje ščitnice (*hipertiroidizem*)
- kožni izpuščaji različnih oblik (*multiformni eritem*)
- nenormalno visok krvni tlak
- predrtje želodčne/črevesne stene (*gastrointestinalna perforacija*)
- reverzibilna oteklina v zadnjem delu možganov, ki je lahko povezana z glavoboli, motnjami zavesti, krči in motnjami vida vključno z izgubo vida (*reverzibilna posteriorna levkoencefalopatija*)
- nenadna, huda alergijska reakcija (*anafilaktična reakcija*)

Redki neželeni učinki: (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- alergijske reakcije z otekanjem (npr. obraza, jezika), ki lahko povzročijo težave pri dihanju in požiranju (*angioedem*)
- nenormalni srčni ritem (*podaljšanje intervala QT*)
- vnetje jeter, ki lahko privede do navzee (občutek siljenja na bruhanje), bruhanja, bolečin v trebuhu in zlatenice (*hepatitis zaradi zdravlil*)
- izpuščaj podoben sončnim opeklinam, ki se lahko pojavi na koži, ki je bila predhodno izpostavljena obsevanju; pojavi se lahko v hudi obliki (*dermatitis zaradi obsevanja*)
- hude kožne spremembe in/ali spremembe sluznice, tudi boleče mehurjaste kožne spremembe in zvišana telesna temperatura, vključno z obsežnim odstopanjem kože (*Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza*)
- nenormalni razpad mišic, ki lahko povzroči okvaro ledvic (*rabdomioliza*)
- okvara ledvic, zaradi katere žile v ledvicah prepuščajo velike količine beljakovin (*nefrotski sindrom*)
- vnetje krvnih žil v koži, ki se lahko izraža kot izpuščaj (*levkocitoklastični vaskulitis*)

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- motnje v delovanju možganov, ki so lahko povezane z npr. zaspanostjo, spremembami obnašanja ali zmedenostjo (*encefalopatija*)
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (*anevrizme in disekcije arterij*)
- siljenje na bruhanje, kratka sapa, nereden srčni utrip, mišični krči, epileptični napadi, motnost urina in utrujenost (*sindrom razpada tumorja*) (glejte poglavje 2).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Sorafenib Accord

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnih omotih poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Sorafenib Accord

- **Učinkovina** je sorafenib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sorafeniba (v obliki tosilata).
 - **Druge sestavine** zdravila so:
Jedro tablete: premrežen natrijev karmelozat, mikrokristalna celuloza, hipromeloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Sorafenib Accord vsebuje natrij«.
- Obloga tablete: hipromeloza (E464), makrogol (E1521), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Sorafenib Accord in vsebina pakiranja

Sorafenib Accord 200 mg filmsko obložene tablete so rdeče, okrogle, bikonveksne tablete z zaobljenim robom, premerom 12,0 mm in vtisnjeno oznako »H1« na eni in brez oznake na drugi strani.

Aluminijevi-aluminijevi perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki v velikosti pakiranja s po 112 x 1 filmsko obloženo tableto v škatli.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Lutomiarska 50
95-200, Pabianice
Poljska

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.