

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sorafenib Accord 200 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg sorafenib (som tosilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet).

Rød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med skrå kanter og en diameter på 12 mm, præget med "H1" på den ene side og glat på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Hepatocellulært karcinom

Sorafenib Accord er indiceret til behandling af hepatocellulært karcinom (se pkt. 5.1).

#### Renalcellekarcinom

Sorafenib Accord er indiceret til behandling af patienter med fremskredent renalcellekarcinom, hvor tidligere interferon-alfa- og interleukin-2-baseret behandling ikke har hjulpet, eller hvor en sådan behandling ikke er blevet vurderet passende.

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Sorafenib Accord bør overvåges af en læge, som har erfaring med brugen af anticancerbehandling.

#### Dosering

Den anbefalede dosis Sorafenib Accord til voksne er 400 mg sorafenib (to tabletter á 200 mg) to gange dagligt (ækvivalent med en total daglig dosis på 800 mg).

Behandling bør fortsættes så længe klinisk fordel observeres, eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger.

#### Dosisjustering

Forekomst af formodede bivirkninger kan kræve midlertidig afbrydelse eller dosisreduktion af sorafenib.

Når dosisreduktion er nødvendig under behandling af hepatocellulært karcinom (HCC) og fremskredent renalcellekarcinom (RCC), bør dosis af Sorafenib Accord reduceres til to tabletter á 200 mg sorafenib én gang dagligt (se pkt. 4.4).

Når de ikke-hæmatologiske bivirkninger er bedret, kan dosis af Sorafenib Accord øges.

### *Pædiatrisk population*

Sorafenib Accords sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### *Ældre population*

Der kræves ingen dosisreduktion hos ældre (patienter over 65 år).

### *Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisreduktion for patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Der findes ingen tilgængelige data for patienter, som kræver dialyse (se pkt. 5.2).

Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion bør overvåges med hensyn til væske- og elektrolytbalance.

### *Nedsat leverfunktion*

Dosisreduktion er ikke nødvendig hos patienter med Child Pugh A eller B (let til moderat) nedsat leverfunktion. Der findes ingen tilgængelig data for patienter med Child Pugh C (svært) nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Administration

Sorafenib Accord er til oral anvendelse.

Det anbefales, at sorafenib indtages uden for måltiderne eller sammen med et måltid med lavt eller moderat fedtindhold. Hvis patienten vil indtage et måltid med højt fedtindhold, bør sorafenib-tabletterne tages mindst 1 time før eller 2 timer efter måltidet. Tabletterne bør synkes med et glas vand.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Dermatologisk toksicitet

Hånd-fod-hud-reaktion (HFSR) (palmoplantar erytrodysæstesi) og hududslæt er de hyppigste bivirkninger med sorafenib. Hududslæt og HFSR er normalt af CTC (*Common Toxicity Criteria*) grad 1 og 2 og optræder oftest i løbet af de første seks uger af sorafenibbehandling. Håndtering af dermatologisk toksicitet kan indebære topikal behandling for at lindre symptomer, midlertidig afbrydelse af behandlingen og/eller dosisjustering af sorafenib. I svære eller vedvarende tilfælde skal sorafenib seponeres permanent (se pkt. 4.8).

### Hypertension

Et øget antal tilfælde af arteriel hypertension blev observeret hos patienter, der blev behandlet med sorafenib. Hypertensionen var ofte let til moderat, den optrådte tidligt i behandlingsforløbet og kunne behandles med antihypertensiv standardbehandling. Blodtrykket skal måles regelmæssigt og om nødvendigt behandles ud fra medicinsk standardpraksis. I tilfælde af svære eller vedvarende hypertension eller hypertensiv krise trods indsættelse med antihypertensiv behandling, bør permanent seponering af sorafenib overvejes (se pkt. 4.8).

### Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere (vaskulær endothelial vækstoffaktor) hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af

behandling med Sorafenib Accord bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

### Hypoglykæmi

Fald i blodglukoseniveau er blevet rapporteret under behandling med sorafenib, og det har i nogle tilfælde været klinisk symptomatisk og krævet hospitalsindlæggelse på grund af bevidstløshed. I tilfælde af symptomatisk hypoglykæmi skal sorafenib midlertidigt afbrydes. Blodglukoseniveauer hos diabetespatienter skal undersøges regelmæssigt for at vurdere om dosering af antidiabetiske lægemidler skal justeres.

### Blødning

Øget risiko for blødning kan opstå efter administration af sorafenib. I tilfælde hvor blødning nødvendiggør medicinsk indgriben, anbefales det at overveje permanent ophør af sorafenib (se pkt. 4.8).

### Hjerteiskæmi og/eller infarkt

I et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindt studie (studie 1, se pkt. 5.1) var forekomsten af tilfælde med hjerteiskæmi/hjerteinfarkt, som opstod som følge af behandling, større i sorafenib-gruppen (4,9 %) sammenlignet med placebogruppen (0,4 %). I studie 3 (se pkt. 5.1), var forekomsten af tilfælde med hjerteiskæmi/hjerteinfarkt 2,7 % hos sorafenib-patienterne sammenlignet med 1,3 % hos placebogruppen. Patienter med ustabil coronarsygdom eller nylig myokardieinfarkt var ekskluderet i disse studier. Midlertidig eller permanent seponering af sorafenib bør overvejes hos patienter, som udvikler hjerteiskæmi og/eller infarkt (se pkt. 4.8).

### Forlænget QT-interval

Sorafenib er vist at forlænge QT/QTc-intervallet (se pkt. 5.1), hvilket kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier. Sorafenib skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har eller er i risiko for at udvikle forlænget QTc, fx patienter med et medfødt langt QT-syndrom, patienter behandlet med en høj akkumuleret dosis af anthracyclin, patienter, der tager visse former for antiarytmika eller andre lægemidler, der medfører QT-forlængelse, samt patienter med elektrolytforstyrrelser som fx hypokaliæmi, hypokalcæmi eller hypomagnesiæmi. Når sorafenib anvendes til disse patienter, bør periodisk monitorering af ekg og elektrolytter (magnesium, kalium, calcium) overvejes under behandlingen.

### Gastrointestinal perforation

Gastrointestinal perforation er en ikke almindeligt forekommende bivirkning, og er indberettet for under 1 % af de patienter, der blev behandlet med sorafenib. I nogle tilfælde havde dette ikke forbindelse med en synlig intraabdominal tumor. Behandlingen med sorafenib skal seponeres (se pkt. 4.8).

### Tumorlysesyndrom (TLS)

Der er rapporteret om tilfælde af TLS, visse med dødelig udgang, efter markedsføring hos patienter, der blev behandlet med sorafenib. Risikofaktorer for TLS omfatter høj tumorbyrde, underliggende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Disse patienter bør monitoreres nøje og straks behandles som klinisk indiceret, og profylaktisk hydrering bør overvejes.

### Nedsat leverfunktion

Der findes ingen tilgængelige data vedrørende patienter med Child-Pugh C (svært) nedsat leverfunktion. Da sorafenib hovedsageligt elimineres via leveren, kan belastningen hos patienter med svært nedsat leverfunktion være øget (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Samtidig warfarinbehandling

Sjældent forekommende blødninger eller stigning INR er rapporteret hos nogle patienter, der har taget warfarin samtidig med sorafenib. Patienter, der samtidigt tager warfarin eller phenprocoumon, bør følges regelmæssigt med hensyn til ændringer i protrombin tid, INR eller kliniske blødningstilfælde (se pkt. 4.5 og 4.8).

### Sårhelingskomplikationer

Der er ikke foretaget metodiske studier vedrørende effekten af sorafenib på sårheling. Midlertidig afbrydelse af sorafenib-behandlingen anbefales af forsigtighedsmæssige årsager til patienter, som skal gennemgå større kirurgiske indgreb. Der er begrænset klinisk erfaring med tidsrammen for genoptagelse af behandlingen efter større kirurgiske indgreb. Derfor bør beslutningen om genoptagelse af sorafenib-behandlingen efter større kirurgiske indgreb baseres på klinisk vurdering af tilstrækkelig sårheling.

### Ældre population

Tilfælde af nyresvigt har været rapporteret. Monitorering af nyrefunktionen bør overvejes.

### Lægemiddelsinteraktioner

Der bør udvises forsigtighed, når sorafenib administreres sammen med lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres/elimineres gennem UGT1A1 (f.eks. irinotecan) eller UGT1A9-systemet (se pkt. 4.5).

Der bør udvises forsigtighed, når sorafenib administreres sammen med docetaxel (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af neomycin eller andre antibiotika, der forårsager større forstyrrelser i mikrofloraen i mave og tarm, kan medføre en nedsat biotilgængelighed af sorafenib (se pkt. 4.5). Risikoen for reducerede plasmakoncentrationer af sorafenib bør tages i betragtning, før et behandlingsforløb med antibiotika påbegyndes.

Der er set en højere dødelighed hos patienter med pladecellekarcinom i lungerne, som blev behandlet med sorafenib i kombination med platinbaseret kemoterapi. I to randomiserede studier, der undersøgte patienter med ikke-småcellet lungekræft, var hazard ratio (HR) for den samlede overlevelse 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) i undergruppen af patienter med pladecellekarcinom, som blev behandlet med sorafenib som tillæg til paclitaxel/carboplatin, og 1,22 (95% CI 0,82; 1,80) ved tillæg til gemcitabin/cisplatin. Der var ingen enkelt dødsårsag, der var dominerende, men der sås en højere forekomst af respirationssvigt, blødninger og infektioner hos patienter, der blev behandlet med sorafenib som tillæg til platinbaseret kemoterapi.

Sygdomsspecifikke advarsler

### Renalcellekarcinom

Højrisikopatienter – i henhold til MSKCC- (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) prognosegruppe – var ikke inkluderet i det kliniske fase III-studie for renalcellekarcinom (se studie 1 i pkt. 5.1), og benefit-risk for disse patienter er ikke blevet evalueret.

## Information om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Inducere af metabolisemeenzymer

Administration af rifampicin i 5 dage før administration af en engangsdosis af sorafenib resulterede i en gennemsnitsreduktion på 37 % i sorafenibs AUC. Andre inducere med CYP3A4-aktivitet og/eller glucuronidation (f.eks. Hypericum perforatum også kendt som perikon, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og dexamethason) kan også øge metabolismen af sorafenib og dermed nedsætte sorafenibkoncentrationer.

#### CYP3A4-hæmmere

Ketoconazol, en potent hæmmer af CYP3A4, administreret en gang daglig i 7 dage til raske mandlige frivillige forsøgspersoner forandrede ikke den gennemsnitlige AUC ved en enkelt dosis på 50 mg af sorafenib. Disse data tyder på, at kliniske farmakokinetiske interaktioner mellem sorafenib og CYP3A4-hæmmere ikke foreligger.

#### CYP2B6-, CYP2C8- og CYP2C9-substrater

Sorafenib hæmmede CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 i samme grad *in vitro*. I kliniske farmakokinetiske studier medførte samtidig administration af sorafenib 400 mg to gange dagligt og cyclophosphamid, et CYP2B6-substrat, eller paclitaxel, et CYP2C8-substrat, dog ikke en klinisk relevant hæmning. Disse data tyder på, at sorafenib ved den anbefalede dosis på 400 mg to gange dagligt muligvis ikke er en *in vivo*-hæmmer af CYP2B6 eller CYP2C8.

Desuden medførte samtidig behandling med sorafenib og warfarin, et CYP2C9-substrat, ikke ændringer i det gennemsnitlige INR sammenlignet med placebo. Derfor kan risikoen for en klinisk relevant *in vivo*-hæmning af CYP2C9 med sorafenib også forventes at være lav. Men patienter, der tager warfarin eller phenprocoumon, bør have kontrolleret deres INR regelmæssigt (se pkt. 4.4).

#### CYP3A4-, CYP2D6- og CYP2C19-substrater

Samtidig administration af sorafenib og midazolam, dextrometorphan eller omeprazol, som er substrater for henholdsvis CYP3A4, CYP2D6 og CYP2C19, forandrede ikke eksponeringen af disse substanser. Dette viser, at sorafenib hverken er en hæmmer eller en inducer for disse P450-isoenzymer. Klinisk farmakokinetiske interaktioner mellem sorafenib og disse enzymsubstrater er derfor ikke sandsynlige.

#### UGT1A1- og UGT1A9-substrater

Sorafenib hæmmede glukuronidering via UGT1A1 og UGT1A9 *in vitro*. Den kliniske relevans af dette fund er ukendt (se nedenfor og pkt. 4.4).

#### *In vivo* studier af CYP-enzyminduktion

CYP1A2- og CYP3A4-aktiviteter blev ikke ændret efter behandling af opdyrkede humane hepatocytter med sorafenib, hvilket indikerer, at sorafenib sandsynligvis ikke inducerer CYP1A2 og CYP3A4.

## P-gp-substrater

Sorafenib er vist at hæmme transportproteinet p-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Øgede plasmakoncentrationer af P-gp-substrater, så som digoxin, kan ikke udelukkes ved samtidig behandling med sorafenib.

## Kombination med andre antineoplastiske lægemidler

I kliniske studier har sorafenib været administreret med et antal andre antineoplastiske lægemidler i deres sædvanlige doseringsregimer. Disse inkluderer gemcitabin, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, carboplatin, capecitabin, doxorubicin, irinotecan, docetaxel og cyclophosphamid. Sorafenib havde ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af gemcitabin, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin eller cyclophosphamid.

## Paclitaxel/carboplatin

Administration af paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) og carboplatin (AUC = 6) sammen med sorafenib (≤ 400 mg to gange dagligt), indgivet med en 3-dages pause i doseringen af sorafenib (to dage før og på dagen for administration af paclitaxel/carboplatin), havde ingen signifikant virkning på paclitaxels farmakokinetik.

Samtidig administration af paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup> én gang hver tredje uge) og carboplatin (AUC=6) sammen med sorafenib (400 mg to gange dagligt uden pause i doseringen af sorafenib) medførte en 47 % stigning i sorafenib-eksponering, en 29 % stigning i paclitaxel-eksponering og en 50 % stigning i 6-OH-paclitaxel-eksponering. Carboplatins farmakokinetik var uændret.

Disse data tyder ikke på, at dosisjustering er nødvendig, når paclitaxel og carboplatin indgives sammen med sorafenib med en 3-dages pause i doseringen af sorafenib (to dage før og på dagen for administration af paclitaxel/carboplatin). Den kliniske betydning af stigningen i sorafenib- og paclitaxel-eksponering ved samtidig administration af sorafenib uden en pause i doseringen er ikke kendt.

## Capecitabin

Samtidig administration af capecitabin (750-1.050 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt på dag 1-14 hver 21. dag) og sorafenib (200 eller 400 mg to gange dagligt med kontinuerlig, uafbrudt administration) medførte ingen signifikant ændring i sorafenib-eksponering, men en 15-50 % stigning i capecitabin-eksponering og en 0-52 % stigning i 5-FU-eksponering. Den kliniske betydning af disse små til moderate stigninger i capecitabin- og 5-FU-eksponering, når det indgives sammen med sorafenib, er ikke kendt.

## Doxorubicin/Irinotecan

Samtidig behandling med sorafenib og doxorubicin resulterede i en 21 % stigning af AUC for doxorubicin. Sorafenib Accord, der blev givet samtidigt med irinotecan, hvis aktive metabolit SN-38 metaboliseres yderligere af UGT1A1-systemet, gav en 67 - 120 % stigning i AUC for SN-38 og en 26 - 42 % stigning i AUC for irinotecan. Den kliniske signifikans for disse data er ikke kendt (se pkt. 4.4).

## Docetaxel

Samtidig administration af docetaxel (75 eller 100 mg/m<sup>2</sup> administreret en gang hver 21. dag) og sorafenib (200 mg to gange daglig eller 400 mg to gange daglig på dag 2 til og med 19 i en 21-dags cyklus med en 3 dages pause i doseringen omkring administrationen af docetaxel) resulterede i en 36 - 80 % stigning i AUC for docetaxel og en 16 - 32 % øgning af C<sub>max</sub> for docetaxel. Der bør udvises forsigtighed, når sorafenib administreres sammen med docetaxel (se pkt. 4.4).

## Kombination med andre lægemidler

### *Neomycin*

Samtidig administration af neomycin, et ikke-systemisk, antimikrobielt stof, der anvendes til at eradikere bakteriefloraen i mave og tarm, påvirker sorafenibs enterohepatiske recirkulation (se pkt. 5.2 Metabolisme og elimination). Dette medfører en nedsat sorafenibeksponering. Hos raske frivillige personer, der blev behandlet med neomycin i 5 dage, faldt den gennemsnitlige eksponering for sorafenib med 54 %. Virkningen af andre antibiotika er ikke blevet undersøgt, men disse har sandsynligvis også evnen til at påvirke mikroorganismer med glukuronidaseaktivitet.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder/kontraception

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen.

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af sorafenib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet inklusive fosterskader (se pkt. 5.3). På rotter blev det vist, at sorafenib og dens metabolitter passerer placenta, og sorafenib forventes at skade fostret. Sorafenib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt og i så fald kun efter nøje overvejelse af moderens behov og risikoen for fostret.

### Amning

Det vides ikke, om sorafenib udskilles i human mælk. Hos dyr blev sorafenib og/eller dets metabolitter udskilt i mælken. Da sorafenib kan skade barnets vækst og udvikling (se pkt. 5.3), må kvinder ikke amme under behandling med sorafenib (se pkt. 4.3).

### Fertilitet

Resultater fra dyrestudier indikerer yderligere, at sorafenib kan nedsætte fertiliteten hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er intet, der tyder på, at sorafenib påvirker evnen til at føre bil og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De vigtigste alvorlige bivirkninger var myokardieinfarkt/myokardieiskæmi, gastrointestinal perforation, lægemiddelinduceret hepatitis, blødning og hypertension/hypertensiv krise.

De hyppigste bivirkninger var diarré, træthed, alopeci, infektion, hånd-fod-hud-reaktion (HFSR) (svarende til palmoplantar erythrodysesthesisyndrom i MedDRA) samt udslæt.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger set under multiple kliniske studier eller under brug efter markedsføringen er opført nedenfor i tabel 1. Tabellen er inddelt efter systemorganklasse (i MedDRA) og i frekvens. Hyppighederne er defineret som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).



Bivirkningerne er præsenteret i faldende alvorlighed inden for hver hyppighedsgruppering.

**Table 1: Alle bivirkninger rapporteret hos patienter i multiple kliniske studier eller under brug efter markedsføringen**

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	infektion	follikulitis			
Blod og lymfesystem	lymfopeni	leukopeni neutropeni anæmi trombocytopeni			
Immunsystemet			overfølsomhedsreaktioner (inklusive hudreaktioner og urticaria) anafylaktisk reaktion	angioødem	
Det endokrine system		hypothyreoidisme	hyperthyreoidisme		
Metabolisme og ernæring	anoreksi hypofosfatæmi	hypokalcæmi hypokaliæmi hyponatriæmi hypoglykæmi	dehydrering		tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser		depression			
Nervesystemet		perifer sensorisk neuropati dysgeusi	reversibel posterior leukoencefalopati*		encefalopati <sup>o</sup>
Øre og labirint		tinnitus			
Hjerte		Hjerteinsufficiens hjerteinsufficiens* Myokardieiskæmi myokardieiskæmi og myokardieinfarkt*		QT-forlængelse	
Vaskulære sygdomme	blødning (inkl. gastrointestinal blødning*, luftvejsblødning* og cerebral blødning*) hypertension	anfaldsvis ansigtsrødme	hypertensiv krise*		aneurismer og arterielle dissektioner

Luftveje, thorax og mediastinum		rinoré dysfoni	bivirkninger, der ligner interstitiel lungesygdom* (pneumonitis, strålepneumonitis, akut dyspnø etc.)		
Mave-tarmkanalen	diarré kvalme opkastning obstipation	stomatitis (inklusive tør mund og glossodyn) dyspepsi dysfagi gastroøsefageal reflux-sygdom	pankreatitis gastritis gastrointestinale perforationer*		
Lever og galdeveje			stigning i bilirubin og gulsot cholecystitis cholangitis	ILægemeddelinduceret hepatitis*	
Hud og subkutane væv	tør hud hududslæt alopeci hånd-fod-hud-reaktion** erytem pruritus	keratoakantom/ spinocellulært karcinom i huden dermatitis exfoliativa akne hudafskalning hyperkeratose	eksem erythema multiforme	<i>radiation recall</i> dermatit Stevens-Johnsons syndrom leukocytoklastisk vasculitis toksisk epidermal nekrolyse*	
Knogler, led, muskler og bindevæv	artralgi	myalgi muskelspasmer		rabdomyolyse	
Nyrer og urinveje		nyresvigt proteinuri		nefrotisk syndrom	
Det reproduktive system og mammae		erektile dysfunktion	gynækomasti		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	træthed smerter (inklusive smerter fra mund, abdomen, skelet og tumor samt hovedpine) feber	asteni influenzalignende sygdom mucosa-inflammation			
Undersøgelser	vægttab forhøjet amylase forhøjet lipase	forbigående stigning i aminotransferaser	forbigående stigning i basisk fosfatase i blodet unormal INR unormalt protrombinniveau		

- \* Bivirkningerne kan være livstruende eller letale. Disse bivirkninger er enten ikke almindelige eller mindre hyppige end ikke almindelige.
- \*\* Hånd-fod-hud-reaktion (HFSR) svarende til palmoplantar erytrodysestesi-syndrom i MedDRA
- Der er set tilfælde efter markedsføringen.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hjerteinsufficiens*

I kliniske studier, der var sponsoreret af firmaet, blev der set hjerteinsufficiens som bivirkning hos 1,9 % af de patienter, der blev behandlet med sorafenib (N=2.276). I studie 11213 (RCC) blev der set bivirkninger, der svarer til hjerteinsufficiens, hos 1,7 % af de patienter, der blev behandlet med sorafenib, og hos 0,7 % af de patienter, der fik placebo. I studie 100554 (HCC) blev disse bivirkninger set hos 0,99 % af de patienter, der blev behandlet med sorafenib, og hos 1,1 % af de patienter, der fik placebo.

#### *Yderligere information om specielle populationer*

I kliniske studier opstod visse bivirkninger, såsom hånd-fod-hud-reaktion (HFSR), diarré, alopeci, vægttab, hypertension, hypokalcæmi og keratoakantom/spinocellulært karcinom i huden med betydeligt større hyppighed hos patienter med differentieret thyreoideacancer sammenlignet med patienter med renalcellekarcinom og hepatocellulært karcinom.

### Afgivelser i laboratorieanalyser hos patienter med HCC (studie 3) og RCC (studie 1)

Rapporter om øget lipase og amylase var meget almindelige. Stigninger af lipase CTCAE Grad 3 eller 4 forekom hos 11 % og 9 % af patienterne i sorafenib-gruppen i henholdsvis studie 1 (renalcellekarcinom) og studie 3 (hepatocellulært karcinom) sammenlignet med 7 % og 9 % af patienterne i placebogruppen. Stigningerne af amylase CTCAE Grad 3 eller 4 blev rapporteret hos 1 % og 2 % af patienterne i sorafenib-gruppen i henholdsvis studie 1 og studie 3, sammenlignet med 3 % af patienterne i hver placebogruppe. Klinisk pankreatitis blev rapporteret hos 2 ud af 451 patienter behandlet med sorafenib (CTCAE Grad 4) i studie 1, 1 ud af 297 patienter behandlet med sorafenib i studie 3 (CTCAE grad 2) og 1 ud af 451 patienter (CTCAE Grad 2) i placebogruppen i studie 1.

Hypofosfatæmi var et meget almindeligt laboratoriefund, som blev observeret hos 45 % og 35 % af patienterne, der blev behandlet med sorafenib sammenlignet med 12 % og 11 % hos placebopatienter i henholdsvis studie 1 og studie 3. I studie 1 forekom hypofosfatæmi CTCAE Grad 3 (1 - 2 mg/dl) hos 13 % af patienterne behandlet med sorafenib og hos 3 % af patienterne i placebogruppen, i studie 3 hos 11 % af patienterne behandlet med sorafenib og hos 2 % af patienterne i placebogruppen. Der var ingen rapporterede tilfælde af CTCAE Grad 4 hypofosfatæmi (<1 mg/dl) hos hverken sorafenib- eller placebopatienter i studie 1, og 1 tilfælde i placebogruppen i studie 3. Ætiologien om hypofosfatæmi associeret med sorafenib er ikke kendt.

CTCAE Grad 3 eller 4 laboratorieafvigelse forekommer hos  $\geq 5$  % af sorafenib-behandlede patienter og inkluderer lymfopeni og neutropeni.

Hypokalcæmi blev indberettet hos 12 % og 26,5 % af de patienter, der blev behandlet med sorafenib, sammenlignet med hos 7,5 % og 14,8 % af placebo-patienterne i henholdsvis studie 1 og 3. De fleste indberetninger om hypokalcæmi var hypokalcæmi af lav grad (CTCAE grad 1 og 2). CTCAE grad 3 hypokalcæmi (6,0-7,0 mg/dl) forekom hos 1,1 % og 1,8 % af de patienter, der blev behandlet med sorafenib, og hos 0,2 % og 1,1 % af patienterne i placebogruppen, og CTCAE grad 4 hypokalcæmi (<6,0 mg/dl) forekom hos 1,1 % og 0,4 % af de patienter, der blev behandlet med sorafenib, og hos 0,5 % og 0 % af patienterne i placebogruppen i henholdsvis studie 1 og 3. Ætiologien af hypokalcæmi i forbindelse med sorafenib kendes ikke.

I studie 1 og 3 blev der observeret nedsat kalium hos hhv. 5,4 % og 9,5 % af de sorafenib-behandlede patienter sammenlignet med hos hhv. 0,7 % og 5,9 % af de placebo-patienterne. De fleste rapporter af hypokaliæmi var af lav grad (CTCAE grad 1). I disse studier forekom CTCAE grad 3 hypokaliæmi

hos 1,1 % og 0,4 % af de sorafenib-behandlede patienter og hos 0,2 % og 0,7 % af patienterne i placebogruppen. Der var ingen rapporter om hypokaliæmi CTCAE grad 4.

#### Afvisninger i laboratorieanalyser hos patienter med DTC (studie 5)

Hypokalcæmi blev rapporteret hos 35,7 % af de sorafenibbehandlede patienter sammenlignet med hos 11,0 % af placebopatienterne. I de fleste rapporter var hypokalcæmi af lav grad. CTCAE grad 3 hypokalcæmi opstod hos 6,8 % af de sorafenibbehandlede patienter og hos 1,9 % af placebopatienterne, og CTCAE grad 4 hypokalcæmi opstod hos 3,4 % af de sorafenibbehandlede patienter og hos 1,0 % af placebopatienterne.

Andre klinisk relevante afvisninger i laboratorieanalyser, som blev observeret i studie 5, vises i tabel 2.

**Tabel 2: Afvisninger i laboratorieanalyser rapporteret hos DTC-patienter i den dobbeltblinde periode (studie 5)**

Laboratorieparameter, (i % af undersøgte prøver)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*
<b>Blod og lymfesystem</b>						
Anæmi	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocytopeni	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropeni	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymfopeni	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
<b>Metabolisme og ernæring</b>						
Hypokaliæmi	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypofosfatæmi**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
<b>Lever og galdeveje</b>						
Forhøjet bilirubin	8,7	0	0	4,8	0	0
Forhøjet ALAT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Forhøjet ASAT	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
<b>Undersøgelser</b>						
Forhøjet amylase	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Forhøjet lipase	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

\* Almindelige terminologikriterier for uønskede hændelser (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), version 3.0

\*\* Ætiologien af hypofosfatæmi forbundet med sorafenib er ukendt.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik behandling for overdosering af sorafenib. Den højeste dosis af sorafenib, som er klinisk studeret, er 800 mg to gange daglig. Bivirkninger observeret ved denne dosis var primært diarré og dermatologiske bivirkninger. Ved mistanke om overdosering bør administrering af sorafenib ophøre og understøttende behandling om nødvendigt gives.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Terapeutisk klassifikation ATC-kode: L01EX02. Antineoplastiske stoffer, proteinkinase-hæmmere

Sorafenib er en multikinasehæmmer, som har vist både anti-proliferativ og anti-angiogenetiske egenskaber *in vitro* og *in vivo*.

#### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Sorafenib er en multikinasehæmmer, som nedsætter proliferationen af tumorceller *in vitro*. Sorafenib hæmmer tumorvækst i et bredt spektrum af humant tumorvæv implanteret i mus uden tymus fulgt af en reduktion af tumorangiogenese. Sorafenib hæmmer aktiviteten af målfaktorer, som findes i tumorceller (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT og FLT-3) og i tumorens kar (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR- $\beta$ ). RAF-kinaser er serin/threonin-kinaser, hvorimod c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR- $\beta$  er receptor-tyrosinkinaser.

#### Klinisk virkning

Sorafenibs kliniske virkning og sikkerhed er undersøgt hos patienter med hepatocellulært karcinom (HCC), hos patienter med fremskredent renalcellekarcinom (RCC).

#### Hepatocellulært karcinom

Studie 3 (studie 100554) var et fase III, internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie med 602 patienter med hepatocellulært karcinom. Demografi og baseline sygdoms karakteristika var sammenlignelige mellem sorafenib- og placebogruppen med hensyn til ECOG status (status 0: 54 % vs 54 %; status 1: 38 % vs 39 %; status 2: 8 % vs. 7 %), TNM stadie (stadie I: < 1 % vs <1 %; stadie II: 10,4 % vs 8,3 %; stadie III: 37,8 % vs 43,6 %; stadie IV: 50,8 % vs 46,9 %), og BCLC stadie (stadie B: 18,1 % vs 16,8 %; stadie C: 81,6 % vs 83,2%; stadie D: < 1 % vs 0 %).

Studiet blev stoppet efter, at en planlagt interim analyse af OS havde overskredet den præspecificerede effektgrænse. Denne OS analyse viste en statistisk signifikant fordel for sorafenib i forhold til placebo for OS (HR: 0,69, p = 0,00058, se tabel 3).

Der er begrænsede data fra dette studie for patienter med Child Pugh B nedsat leverfunktion og kun én patient med Child Pugh C havde været inkluderet.

**Tabel 3: Effektræsultater fra studie 3 (studie 100554) i hepatocellulært karcinom**

Effektparameter	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-værdi	HR (95 % CI)
Total overlevelse (OS) [median, uger (95 % CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Tid til progression (TTP) [median, uger (95 % CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI=Konfidensinterval, HR=*Hazard* ratio (sorafenib over for placebo)

\* Statistisk signifikant, da p-værdien var under den præspecificerede O'Brien Fleming stopgrænse på 0,0077

\*\* Uafhængig radiologisk redegørelse

Et andet fase III, internationalt, multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebo-kontrolleret studie (studie 4, 11849) evaluerede den kliniske fordel af sorafenib hos 226 patienter med fremskredent hepatocellulært karcinom. Studiet, som blev udført i Kina, Korea og Taiwan, bekræftede fundene fra studie 3 hvad angår den favorable risk-benefit profil for sorafenib (HR (OS): 0,68, p=0,01414).

I de forud specificerede stratifikationsfaktorer (ECOG-status, tilstedeværelse eller fravær af makroskopisk vaskulær invasion og/eller ekstrahepatisk tumorspredning) i både studie 3 og 4, favoriserede HR konsekvent sorafenib over placebo. Eksploratoriske undergruppeanalyser antydede, at patienter med fjermetastaser ved basislinje opnåede en mindre udtalt behandlingseffekt.

### Renalcellekarcinom

Sikkerheden og effekten af sorafenib ved behandling af fremskredent renalcellekarcinom (RCC) blev undersøgt i to kliniske studier:

Studie 1 (studie 11213) var et fase III, multicenter, randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret studie med 903 patienter. Kun patienter med klar fremskredent renalcellekarcinom og lav og mellem risiko MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) var inkluderet. De primære endepunkter var samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse (PFS).

Cirka halvdelen af patienterne havde præstationskapacitet svarende til ECOG 0, og halvdelen af patienterne var i den lave MSKCC-prognosegruppe.

PFS blev evalueret ved blindet uafhængig radiologisk undersøgelse ved brug af RECIST-kriterier.

PFS-analysen var udført på 342 resultater hos 769 patienter. Den gennemsnitlige PFS var 167 dage for patienter randomiseret til sorafenib sammenlignet med 84 dage for placebopatienter (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55;  $p < 0,000001$ ). Alder, MSKCC-prognosegruppe, ECOG PS og tidligere behandling påvirkede ikke størrelsen af behandlingens effekt.

En interim analyse (anden interim analyse) af samlet overlevelse var udført på 367 dødsfald hos 903 patienter. Den nominelle alfa-værdi for denne analyse var 0,0094. Den gennemsnitlige overlevelse var 19,3 måneder for patienter randomiseret til sorafenib sammenlignet med 15,9 måneder for placebopatienterne (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95;  $p = 0,015$ ). På dette tidspunkt i denne analyse havde cirka 200 patienter skiftet til sorafenib fra placebogruppen.

Studie 2 var et fase II diskontinuerligt studie hos patienter med metastatisk ondartede tumorer, inklusive RCC. Patienter med stabil sygdom i behandling med sorafenib var randomiseret til placebo eller fortsat behandling med sorafenib. Progressionsfri overlevelse hos patienter med RCC var signifikant længere i Sorafenib Accordgruppen (163 dage) end i placebogruppen (41 dage) ( $p = 0,0001$ , HR = 0,29).

### Forlænget QT-interval

I et klinisk farmakologisk studie blev QT/QTc-målinger registreret hos 31 patienter ved baseline (før behandlingen) og efter behandlingen. Efter én 28 dages behandlingscyklus, hvor koncentrationen af sorafenib er højest, var QTcB forlænget med  $4 \pm 19$  msek. og QTcF med  $9 \pm 18$  msek. sammenlignet med placebo-behandling ved baseline. Ingen af patienterne viste et QTcB eller QTcF på  $>500$  msek. under ekg-monitoreringen efter behandlingen (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder sorafenib, i alle undergrupper af den pædiatriske population med nyre- og nyre-bækken-karcinom (undtagen nefroblastom, nefroblastomatose, clear cell-sarkom, mesoblastisk nefrom, renal medullært karcinom og rabdoid tumor i nyrene) og lever- og intrahepatisk galdegangskarcinom (undtagen hepatoblastom) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption og fordeling

Efter administration af sorafenib-tabletter er den gennemsnitlige, relative biotilgængelighed 38-49 % ved sammenligning med en oral opløsning. Den absolutte biotilgængelighed er ikke kendt. Efter oral administration når sorafenib højeste plasmakoncentrationer i løbet af ca. 3 timer. Når sorafenib gives samtidig med et måltid med højt fedtindhold reduceres absorptionen med 30 % sammenlignet med administration til fastende tilstand.

Middeltallet for  $C_{max}$  og AUC øges mindre end proportionelt for doser over 400 mg givet 2 gange dagligt. In vitro er bindingen til human plasmaproteiner 99,5 %.

Gentagen dosering med sorafenib i 7 dage resulterede i en 2,5- til 7-gange akkumulering sammenlignet med en enkeltdosis. *Steady state* plasmakoncentrationer for sorafenib opnås i løbet af 7 dage med en top, hvor forholdet mellem de gennemsnitlige koncentrationer var mindre end 2.

*Steady state*-koncentrationer af sorafenib administreret med 400 mg to gange dagligt blev evalueret hos patienter med DTC, RCC og HCC. Den højeste gennemsnitlige koncentration blev observeret hos patienter med DTC (ca. dobbelt så stor som observeret hos patienter med RCC og HCC), selvom variabiliteten var høj for alle tumortyper. Årsagen til den højere koncentration hos patienter med DTC er ukendt.

### Biotransformation og elimination

Eliminationshalveringstiden af sorafenib er ca. 25-48 timer. Sorafenib metaboliseres primært i leveren og gennemgår oxidativ metabolisme medieret af CYP 3A4 såvel som glucuronidation medieret af UGT1A9. Sorafenibkonjugater kan spaltes i mave-tarm-kanalen via bakteriel glukuronidaseaktivitet, hvilket medfører reabsorption af ukonjugeret aktivt stof. Samtidig administration af neomycin har vist sig at påvirke denne proces og nedsætte sorafenibs gennemsnitlige biotilgængelighed med 54 %.

Sorafenib udgør ca. 70-85 % af de cirkulerende analyserede metabolitter i plasmaet ved *steady state*. Otte metabolitter af sorafenib er identificeret, hvoraf fem er påvist i plasma. Den cirkulerende hovedmetabolit af sorafenib i plasma, pyridin N-oxid, viser *in vitro* den samme effekt som den for sorafenib. Denne metabolit udgør ca. 9-16 % af de cirkulerende analyserede metabolitter ved *steady state*.

Efter oral administration af en 100 mg dosis af en sorafenibopløsning blev 96 % af dosis genfundet i løbet af 14 dage. Heraf blev 77 % af dosis udskilt via fæces, og 19 % af dosis blev udskilt via urinen som glucuroniderede metabolitter. Uomdannet sorafenib, som udgjorde 51 % af dosis, blev fundet i fæces men ikke i urinen, hvilket indikerer, at biliær udskillelse af uomdannet aktivt stof kan medvirke til eliminationen af sorafenib.

### Farmakokinetik i specielle populationer

Analysen af demografiske data viser, at der ikke er nogen relation mellem farmakokinetik og alder (op til 65 år), køn eller kropsvægt.

### Pædiatrisk population

Der er ikke foretaget studier for at undersøge farmakokinetikken af sorafenib hos børn.

### Race

Der er ingen klinisk relevante forskelle i farmakokinetikken mellem kaukasiske og asiatiske patienter.

### Nedsat nyrefunktion

I fire fase-I kliniske studier var steady state eksponering af sorafenib ens hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med eksponeringen af patienter med normal nyrefunktion. I et klinisk farmakologistudie (enkeltdosis på 400 mg sorafenib) blev der ikke observeret nogen sammenhæng mellem sorafenibeksponering og nyrefunktion hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion, let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Der er ingen tilgængelig data for dialysekrævende patienter.

### Nedsat leverfunktion

Hos patienter med hepatocellulært karcinom (HCC) og Child-Pugh A eller B (let til moderat) nedsat leverfunktion var eksponeringsværdierne sammenlignelige og inden for det interval, der blev observeret hos patienter uden nedsat leverfunktion. Farmakokinetiken (PK) for sorafenib hos non-HCC-patienter med Child-Pugh A og B svarer til PK hos raske frivillige. Der er ingen data for patienter med Child-Pugh C (svært) nedsat leverfunktion. Sorafenib elimineres hovedsageligt via leveren, og eksponeringen kan være øget i disse patientpopulationer.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Sorafenibs non-kliniske sikkerhedsprofil er blevet bestemt i mus, rotter, hunde og kaniner. Toksicitetsstudier med gentagen dosering viste forandringer (degenerationer og regenerationer) i forskellige organer ved eksponering under den forventede kliniske eksponering (baseret på AUC-sammenligninger).

Efter gentagen dosering til unge og voksende hunde blev effekter på skelet og tænder observeret ved eksponering under den kliniske eksponering. Forandringerne bestod af irregulær fortykkelse af den femorale epifyseskive, hypocellularitet af knoglemarven ved siden af den fortykkede epifyseskive og forandringer af dentinsammensætningen. Lignende effekter opstod ikke i voksne hunde.

Standardprogrammet af genotoksicitetsstudier blev udført og positive resultater var opnået, da der blev set en stigning i strukturel kromosomal afvigelse i en *in vitro* celledet test på pattedyrsceller (ovarier fra kinesiske hamstere) for klastogenicitet under metabolisk aktivering. Sorafenib var ikke genotoksisk i Ames test eller i mikronukleus-testen *in vivo* på mus. Et intermediat fra fremstillingsprocessen, som også findes i det endelige aktive stof (< 0,15 %), var positiv for mutagenese i en *in vitro* test på bakterieceller (Ames test). Den sorafenibbatch, der blev testet i standardserien af genotoksicitetsstudierne, inkluderede desuden 0,34 % PAPE. Carcinogenicitetsstudier er ikke blevet udført med sorafenib.

Der er ikke udført nogen specifikke studier med sorafenib på dyr for at evaluere effekten på fertilitet. En uønsket effekt på mandlig og kvindelig fertilitet kan dog forventes, eftersom studier på dyr med gentagen dosering har vist forandringer i mandlige og kvindelige reproduktive organer ved eksponeringer under den forventede kliniske eksponering (baseret på AUC). Typiske forandringer består af tegn på degeneration og retardering i testikler, bitestikler, prostata og sædblærer på rotter. Hunrotter viste central nekrose af corpora lutea og standsede folliculær udvikling i ovarierne. Hunde viste tubulær degeneration i testiklerne og oligospermi.

Sorafenib har vist sig at være embryotoksisk og teratogent, når det administreres til rotter og kaniner ved eksponering under den kliniske eksponering. Observerede effekter inkluderede reduktion i maternel og føtal kropsvægt, stigning i antallet af føtale resorptioner og et øget antal af ydre og viscerale misdannelser.

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at sorafenibtosilat har potentialet til at være persistent, bioakkumulerende og toksisk for miljøet. Informationen vedrørende miljørisikovurdering findes i EPAR for dette lægemiddel (se pkt. 6.6).



## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne:

Croscarmelloseatrium  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
HyPROMellose  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmovertræk:

HyPROMellose (E464)  
Macrogol (E1521)  
Titanoxid (E171)  
Jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Perforerede enkelt-dosisblister af aluminium-aluminium i pakningsstørrelse á 112×1 filmovertrukne tabletter i en kasse.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Dette lægemiddel kan udgøre en mulig miljørisiko. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/22/1696/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første godkendelse: 09. november 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Estate  
Paola PLA 3000  
Malta

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sorafenib Accord 200 mg filmovertrukne tabletter

sorafenib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF**

Hver tablet indeholder 200 mg sorafenib (som tosilat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112×1 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER**

EU/1/22/1696/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sorafenib Accord #200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTERKORT**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sorafenib Accord 200 mg tabletter

sorafenib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

MAN  
TIR  
ONS  
TOR  
FRE  
LØR  
SØN

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Sorafenib Accord 200 mg filmovertrukne tabletter

sorafenib

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Sorafenib Accord til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sorafenib Accord
3. Sådan skal du tage Sorafenib Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Sorafenib Accord bruges til behandling af levercancer (*hepatocellulært karcinom*).

Sorafenib Accord bruges også til behandling af nyrecancer (*fremskredent renalcellekarcinom*) på et fremskredent stadie, når standardbehandling ikke har hjulpet til at stoppe sygdommen, eller ikke er passende.

Sorafenib Accord er en såkaldt *multikinase-hæmmer*. Den virker ved at nedsætte hastigheden af cancercellernes vækst og afskære den blodforsyning, der gør, at cellerne kan vokse.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sorafenib Accord

##### Tag ikke Sorafenib Accord

- **hvis du er allergisk** over for sorafenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sorafenib Accord (angivet i punkt 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sorafenib Accord.

##### Vær ekstra forsigtig med at tage Sorafenib Accord

- **hvis du får hudproblemer.** Sorafenib Accord kan forårsage udslæt og hudreaktioner, især på hænder og fødder. Disse kan sædvanligvis behandles af lægen. Hvis det ikke er tilfældet, kan lægen beslutte at afbryde behandlingen eller stoppe den helt.
- **hvis du har højt blodtryk.** Sorafenib Accord kan øge blodtrykket, og lægen vil som regel følge dit blodtryk og kan beslutte at give dig et lægemiddel til behandling af dit høje blodtryk.

**hvis du har eller har haft et aneurisme** (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) **eller en rift i en blodårevæg.**

- **hvis du har sukkersyge (diabetes).** Blodsukkerniveauer hos patienter med diabetes skal tjekkes regelmæssigt for at undersøge om dosering af lægemidler mod diabetes skal justeres for at mindske risikoen for lavt blodsukker.

- **hvis du får blødningsproblemer, eller du får warfarin eller phenprocoumon.** Behandling med Sorafenib Accord kan føre til højere risiko for blødning. Hvis du tager warfarin eller phenprocoumon, som er blodfortyndende lægemidler for at forebygge blodpropper, kan der være øget risiko for blødning.
- **hvis du får brystmerter eller hjerteproblemer.** Lægen kan beslutte at afbryde behandlingen eller stoppe den helt.
- **hvis du har en hjerterytmeforstyrrelse** såsom et unormalt elektrisk signal, der kaldes ”forlængelse af QT-intervallet”.
- **hvis du skal opereres, eller du for nylig er blevet opereret.** Sorafenib Accord kan påvirke, hvordan dine sår heler. Du vil oftest skulle stoppe med at tage Sorafenib Accord, hvis du skal opereres. Lægen vil beslutte, hvornår du skal starte med Sorafenib Accord igen.
- **hvis du tager irinotecan eller får docetaxel,** som også er lægemidler mod cancer. Sorafenib Accord kan øge virkningen og især bivirkningerne af disse lægemidler.
- **hvis du tager neomycin eller andre antibiotika,** kan Sorafenib Accords virkning blive nedsat.
- **hvis du har alvorligt nedsat leverfunktion.** Du kan i så fald få flere alvorlige bivirkninger ved indtagelse af dette lægemiddel.
- **hvis du har dårlig nyrefunktion.** Lægen vil overvåge din væske- og elektrolytbalance.
- **fertilitet.** Sorafenib Accord kan nedsætte fertiliteten hos både mænd og kvinder. Tal med lægen, hvis du er bekymret.
- **hul på mave-tarm-kanalen** (*gastrointestinal perforation*) kan forekomme under behandlingen (se også Bivirkninger, punkt 4). Hvis dette forekommer, vil lægen afbryde behandlingen.
- **hvis du har kræft i skjoldbruskkirtlen.** Lægen vil overvåge indholdet af calcium og skjoldbruskkirtel-hormon i blodet.
- **hvis du oplever følgende symptomer, skal du straks kontakte lægen, da det kan være en livstruende tilstand:** kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin og træthed. Disse kan forårsages af en gruppe af stofskiftebetingede komplikationer, der kan opstå under behandling af kræft, som skyldes nedbrydningen af kræftceller (tumorlysesyndrom (TLS)), og som kan føre til ændringer i nyrefunktionen og akut nyresvigt (se også pkt. 4: Bivirkninger).

**Fortæl det til lægen, hvis noget af dette berører dig.** Du kan have brug for behandling for dette, eller lægen kan beslutte at ændre din dosis af Sorafenib Accord eller stoppe behandlingen helt (se også Bivirkninger, punkt 4).

### **Børn og unge**

Sorafenib er ikke blevet undersøgt på børn og unge.

### **Brug af anden medicin sammen med Sorafenib Accord**

Andre lægemidler kan påvirke virkningen af Sorafenib Accord, og Sorafenib Accord kan påvirke virkningen af andre lægemidler. Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

- Rifampicin, neomycin eller andre lægemidler mod infektioner (**antibiotika**)
- Perikon, et naturlægemiddel mod **depression**
- Phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital, lægemidler mod **epilepsi** og andre sygdomme
- Dexamethason, et **kortikosteroid** mod forskellige tilstande
- Warfarin eller phenprocoumon, blodfortyndende medicin til **forebyggelse af blodpropper**
- Doxorubicin, capecitabin, docetaxel, paclitaxel og irinotecan, som er andre **lægemidler mod kræft**
- Digoxin, et lægemiddel mod hjertesygdom.

### **Graviditet og amning**

**Undgå at blive gravid under behandling med Sorafenib Accord.** Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du bruge effektiv prævention under behandling. Hvis du bliver gravid under behandlingen med Sorafenib Accord, fortæl da straks dette til lægen, som så vil beslutte, om behandlingen skal fortsættes.

**Du må ikke amme dit barn under behandlingen med Sorafenib Accord**, da dette lægemiddel kan påvirke barnets vækst og udvikling.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der er intet, der tyder på, at Sorafenib Accord vil påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **Sorafenib Accord indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Sorafenib Accord**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Den anbefalede dosis af Sorafenib Accord til voksne er 2×200 mg tabletter to gange dagligt.**

Dette svarer til en daglig dosis på 800 mg eller fire tabletter om dagen.

**Sorafenib Accord tabletter skal synkes med et glas vand**, enten uden mad eller med et lavt eller moderat fedtholdigt måltid. Du må ikke tage dette lægemiddel med et måltid med højt fedtindhold, da dette kan gøre Sorafenib Accord mindre virksomt. Hvis du har i sinde at indtage et måltid med højt fedtindhold, skal du tage tabletterne mindst 1 time før eller 2 timer efter måltidet.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Det er vigtigt at tage dette lægemiddel omkring samme tidspunkt hver dag, så der er en jævn mængde i blodet.

Du skal normalt blive ved med at tage dette lægemiddel så længe, du har gavn af behandlingen og ikke har uacceptable bivirkninger.

### **Hvis du har taget for meget Sorafenib Accord**

**Fortæl det øjeblikkeligt til lægen**, hvis du (eller andre) har taget mere end din foreskrevne dosis. At tage en for stor mængde Sorafenib Accord øger risikoen for bivirkninger eller alvorlige bivirkninger, især diarré og hududslæt. Lægen kan beslutte, at du skal stoppe med at tage dette lægemiddel.

### **Hvis du har glemt at tage Sorafenib Accord**

Hvis du har glemt at tage en dosis, så tag den, så snart du opdager det. Hvis det er lige før den næste dosis, se da bort fra den glemte dosis, og fortsæt som normalt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Dette lægemiddel kan også påvirke resultaterne af visse blodprøver.

**Meget almindelige bivirkninger:** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- diarré
- kvalme
- følelse af svaghed og træthed
- smerte (heriblandt smerter i munden og maven, hovedpine, smerter i knoglerne, smerter i svulster)
- hårtab (*alopeci*)

- røde eller smertefulde håndflader og fodsåler (*hånd-fod-hud-reaktion*)
- kløe og udslæt
- opkastning
- blødning (heriblandt blødning i hjernen, tarmvæggen og luftvejene; *hæmoragi*)
- højt blodtryk eller blodtryksstigning (*hypertension*)
- infektioner
- appetitløshed
- forstoppelse
- ledsmerter (*artragi*)
- feber
- vægttab
- tør hud

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- influenzalignende sygdom
- dårlig fordøjelse (*dyspepsi*)
- synkebesvær
- betændelseslignende reaktion i munden eller tør mund, smerter i tungen (*stomatitis og slimhindeinflammation*)
- lavt calciumindhold i blodet (*hyperkalcaemi*)
- lavt kaliumindhold i blodet (*hypokaliæmi*)
- lavt blodsukkerniveau (*hypoglykæmi*)
- muskelsmerter (*myalgi*)
- føleforstyrrelser i fingre og tæer, heriblandt stikken og følelseløshed (*perifer sensorisk neuropati*)
- depression
- erektionsproblemer (*impotens*)
- ændret stemme
- akne
- betændt, tør eller skællende hud (*dermatitis, hudafskalning*)
- hjertesvigt
- hjerteanfald (*myokardieinfarkt*) eller brystmerter
- tinnitus (susen for ørerne)
- nyresvigt
- unormalt højt indhold af proteiner i urinen (*proteinuri*)
- generel svaghed eller tab af styrke
- nedsat antal hvide blodlegemer (*leukopeni og neutropeni*)
- nedsat antal røde blodlegemer (*anæmi*)
- lavt antal blodplader (trombocytopeni)
- infektion i hårsækkene
- nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen (*hypothyroidisme*)
- lavt natriumindhold i blodet (*hyponatriæmi*)
- smagsforstyrrelser
- rødme i ansigt og ofte på andre hudområder (*flushing*)
- næseflåd
- halsbrand (*gastroøsofageal reflux*)
- hudkræft (*keratoakantom*)/*spinocellulært karcinom i huden*)
- fortykkelse af hudens øverste lag (*hyperkeratose*)
- pludselige, ufrivillige muskelsammentrækninger (*muskelspasmer*)

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- betændelse i maveslimhinde (*gastritis*)
- mavesmerter på grund af betændelse i bugspytkirtlen, galdeblærebetændelse og/eller galdegangsbetændelse
- gul hud og øjne (*gulsot*) på grund af forhøjede niveauer af galdepigment (*hyperbilirubinæmi*)
- allergi-lignende reaktioner (heriblandt hudreaktioner og nældefeber)
- væskemangel
- forstørrede bryster hos mænd (*gynækomasti*)

- åndedrætsbesvær (*lungesygdom*)
- eksem
- øget aktivitet i skjoldbruskkirtlen (*hypertyreoidisme*)
- udbredt hududslæt (*erythema multiforme*)
- unormalt højt blodtryk
- huller i tarmvæggen (*gastrointestinal perforation*)
- reversibel hævelse i hjernens bagerste del, som kan forbindes med hovedpine, påvirket bevidsthed, krampeanfald og symptomer forbundet med synet, heriblandt synstab (*reversibel posterior leukoencefalopati*)
- en pludselig, alvorlig allergisk reaktion (*anafylaktisk reaktion*)

#### **Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- allergisk reaktion med hævelser i huden (f.eks. ansigt og tunge), hvilket kan medføre vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær (*angioødem*)
- unormal hjerterytme (*QT-forlængelse*)
- betændelse i leveren, hvilket kan medføre kvalme, opkastning, mavesmerter og gulsot (*lægemiddelinduceret hepatitis*)
- udslæt, der ligner solskoldning, kan forekomme på hud, der tidligere har været udsat for strålebehandling. Det kan være alvorligt (*radiation recall dermatitis*)
- alvorlige reaktioner i hud og/eller slimhinder, herunder smertefulde blærer og feber (*Stevens-Johnsons syndrom*)
- unormal nedbrydning af musklerne, hvilket kan medføre nyreproblemer (rabdomyolyse)
- nyreskade, der forårsager udsivning af en stor mængde protein (*nefrotisk syndrom*)
- betændelse i blodårerne i huden, hvilket kan medføre udslæt (*leukocytoklastisk vasculitis*)

#### **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data)

- forstyrrelser i hjernen, der kan give f.eks. dødsghed, adfærdsændringer eller forvirring (*encephalopati*).
- en udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (*aneurismer og arterielle dissektioner*).
- kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin og træthed (*tumorlysesyndrom (TLS)*) (se pkt. 2).

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekpersonalet eller sygeplejersken . Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

**Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato**, der står på kartonen og på hver blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Sorafenib Accord indeholder:

- Aktivt stof: sorafenib. Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg sorafenib (som tosilat).
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: Croscarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose, hypromellose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se punkt 2 ”Sorafenib Accord indeholder natrium”.  
Filmovertræk: Hypromellose (E464), macrogol (E1521), titandioxid (E171), jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Sorafenib Accord 200 mg filmovertrukne tabletter er røde, runde, udadbuede med skrå kanter og en diameter på 12 mm. De er præget med ”H1” på den ene side og er glatte på den anden side.

Perforeret enkeltdosisblister af aluminium-aluminium i pakningsstørrelser á 112×1 filmovertrukne tabletter i en karton.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Estate  
Paola PLA 3000  
Malta

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL  
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**



**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om Sorafenib Accord på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.