

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sorafenib Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sorafenibia (tosilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Punainen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti (halkaisija 12,0 mm), jonka toisella puolella on merkintä ”H1” ja jonka toinen puoli on tyhjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hepatosellulaarinen karsinooma

Sorafenib Accord on tarkoitettu heptosellulaarista karsinoomaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Munuaissyöpä

Sorafenib Accord on tarkoitettu niiden edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden hoitoon, joiden aiempi alfa-interferoni- tai interleukiini-2-pohjainen hoito ei ole tuottanut tulosta tai joille sellainen hoito ei sovi.

4.2 Annostus ja antotapa

Syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin tulee valvoa Sorafenib Accord -valmisteella annettavaa hoitoa.

Annostus

Sorafenib Accord -valmisteen suositeltu annos aikuisille on 400 mg sorafenibia (kaksi 200 mg:n tablettia) kahdesti vuorokaudessa (eli yhteensä 800 mg vuorokaudessa).

Hoitoa jatketaan niin kauan, kun siitä on kliinisesti hyötyä potilaalle tai kunnes haittavaikutukset estävät lääkkeen käytön.

Annoksen säätäminen

Jos potilaalla epäillään haittavaikutuksia, saattaa näiden hoitaminen edellyttää sorafenibihoidon väliaikaista keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä.

Jos annoksen pienentäminen käy välttämättömäksi heptosellulaarista karsinoomaa (HCC) tai edennyttä munuaissyöpää (RCC) hoidettaessa, Sorafenib Accord -annosta pienennetään kahteen 200 mg:n tablettiin sorafenibia kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Ei-hematologisten haittavaikutusten parannuttua Sorafenib Accord -annosta voidaan suurentaa.

Pediatriset potilaat

Sorafenib Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa < 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse säätää vanhuksille (yli 65 vuoden ikäisille potilaille).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tietoja dialyysihoitoa tarvitsevista potilaista ei ole saatavilla (ks. kohta 5.2).

Jos potilaalla on riski sairastua munuaisten vajaatoimintaan, on syytä seurata nestetasapainoa ja elektrolyyttejä.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse säätää potilaille, joilla on Child Pugh A- tai B-luokan (lievä tai keskivaikea) maksan vajaatoiminta. Child Pugh C-luokan (vaikeaa) maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Sorafenib Accord otetaan suun kautta.

Suositus on, että sorafenibi otetaan ilman ruokaa tai vähän taikka kohtalaisesti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä. Jos potilas aikoo nauttia runsaasti rasvaa sisältävän aterian, sorafenibitabletit on syytä ottaa viimeistään tuntia ennen tai 2 tuntia aterian jälkeen. Tabletit tulisi niellä yhdessä vesilasillisen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihohaitat

Sorafenibin tavallisimpia haittavaikutuksia ovat kämmenten ja jalkapohjien ihoon kohdistuvat haitat (palmoplantaarinen erytrodystesia) sekä ihottuma. Ihottuma ja kämmen-jalkapohjareaktio ovat vaikeusasteeltaan yleensä CTC:n (Common Toxicity Criteria) luokituksen mukaan luokkaa 1 tai 2, ja ne ilmaantuvat yleensä kuuden ensimmäisen hoitoviikon aikana. Ihohaittavaikutusten hoito saattaa edellyttää paikallishoitoja oireiden lievittämiseksi, sorafenibihoidon väliaikaista keskeyttämistä ja/tai annoksen sovittamista tai vaikeissa tai pitkään kestävässä tapauksissa sorafenibihoidon lopettamista kokonaan (ks. kohta 4.8).

Kohonnut verenpaine

Sorafenibihoitoa saaneilla potilailla todettiin hypertonian ilmaantuvuuden suurenemista. Hypertonia oli yleensä lievää tai keskivaikeaa, ilmaantui varhain hoidon aikana ja oli hoidettavissa tavanomaisin verenpainelääkkein. Potilaiden verenpainetta on seurattava säännöllisesti ja tarvittaessa potilaita on hoidettava Käypä hoito -suositusta noudattaen. Jos potilaalle ilmaantuu vaikea tai pysyvä hypertonia tai hypertensiivinen kriisi asianmukaisesta verenpainelääkityksestä huolimatta, on harkittava sorafenibihoidon lopettamista kokonaan (ks. kohta 4.8).

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

Endoteelikasvutekijä (VEGF) -reitin estäjien käyttö potilaille, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden

muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Sorafenib Accord -hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Hypoglykemia

Sorafenibihoidon aikana on raportoitu verensokeripitoisuuden laskua, joka on joissakin tapauksissa aiheuttanut kliinisiä oireita ja vaatinut sairaalahoitoa johtuen tajunnan menetyksestä. Sorafenibin anto on keskeytettävä väliaikaisesti, mikäli ilmenee oireista hypoglykemiaa. Verensokeripitoisuus on tarkistettava säännöllisesti diabetesta sairastavilla potilailla, jotta voidaan arvioida, onko diabeteslääkkeen annostusta tarpeen muuttaa.

Verenvuoto

Verenvuotoriski saattaa olla suurentunut potilailla, joille on annettu sorafenibia. Jos mikä tahansa vuototapahtuma edellyttää hoitotoimenpidettä, suositetaan harkittavaksi Sorafenibihoidon lopettamista kokonaan (ks. kohta 4.8).

Sydänlihasiskemia ja/tai infarkti

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus 1, ks. kohta 5.1) hoidonaikaisten sydänlihasiskemia/infarktitahtumien ilmaantuvuus oli suurempi sorafenibia käyttäneiden potilaiden ryhmässä (4,9 %) kuin lumelääkettä käyttäneiden ryhmässä (0,4 %). Tutkimuksessa 3 (ks. kohta 5.1) hoidonaikaisten sydänlihasiskemia/infarktitahtumien ilmaantuvuus oli 2,7 % sorafenibi-potilailla, kun ilmaantuvuus lumelääkeryhmässä oli 1,3 %. Näistä tutkimuksista oli suljettu pois potilaat, joilla oli epästabiili sepelvaltimotauti tai jotka olivat vastikään sairastaneet sydäninfarktin. sorafenibihoidon keskeyttämistä väliaikaisesti tai pysyvästi on syytä harkita, jos ilmenee sydänlihasiskemiaa ja/tai sydäninfarkti (ks. kohta 4.8).

QT-ajan piteneminen

Sorafenibin on osoitettu pidentävän QT/QTc-aikaa (ks. kohta 5.1), mikä saattaa lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden riskiä. Sorafenibia tulee käyttää varoen, jos korjattu QT-aika (QTc) on pidentynyt tai jos se saattaa pidentyä. Tällaisia riskiryhmiä ovat esimerkiksi potilaat, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä, tai potilaat, jotka käyttävät suuria kumulatiivisia annoksia antrasykliinia, tiettyjä rytmihäiriölääkkeitä tai muita QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä, sekä potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, kuten hypokalemia, hypokalsemia tai hypomagnesemia. Kun nämä potilaat käyttävät sorafenibia, hoidon aikana tulee harkita EKG:n ja elektrolyyttien (magnesium, kalium, kalsium) seuranta.

Gastointestinaalikanavan perforaatio

Gastointestinaalikanavan perforaatio on harvinainen tapahtuma, jota on raportoitu alle 1 %:lla sorafenibia saaneista potilaista. Joissain tapauksissa perforaatio ei liittynyt ilmeiseen intra-abdominaaliseen tuumoriin. Sorafenibihoito tulee keskeyttää näissä tapauksissa (ks. kohta 4.8).

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

Sorafenibilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa TLS-tapauksista, joista osa on johtanut kuolemaan. TLS:n riskitekijöitä ovat suuri kasvaintaakka, aiempi krooninen munuaisten vajaatoiminta, niukka virtsaneritys, kuivuminen, alhainen verenpaine ja

virtsan happamuus. Näitä potilaita on seurattava tiiviisti ja hoidettava viipymättä kliinisen tarpeen mukaisesti. Ennaltaehkäisevää nesteytystä on harkittava.

Maksan toiminnanvajaus

Child Pugh C-luokan (vaikeaa) maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoja. Koska sorafenibi poistuu elimistöstä ensisijaisesti maksan kautta, on mahdollista, että potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, kohdistuu suurempi altistus (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Varfariinin samanaikainen käyttö

Osalla potilaista, jotka ovat käyttäneet varfariinia sorafenibihoidon aikana, on todettu vuototapahtumia tai INR-arvon (International Normalised Ratio) suurenemista, joskin harvoin. On syytä seurata säännöllisesti protrombiiniajan tai INR-arvon mahdollisia muutoksia sekä kliinisiä vuotoja potilailla, jotka käyttävät varfariinia tai fenprokumonia ja Sorafenib Accord -valmistetta samanaikaisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Haavan paranemiskomplikaatiot

Kohdistettuja tutkimuksia sorafenibin vaikutuksesta haavan paranemiseen ei ole tehty. Varmuuden vuoksi suositellaan sorafenibihoidon väliaikaista keskeyttämistä, jos potilas joutuu suureen leikkaukseen. On vain vähän kliinistä kokemusta siitä, milloin hoito on aloitettavissa uudelleen suuren leikkauksen jälkeen. Siksi päätöksen sorafenibihoidon aloittamisesta suuren leikkauksen jälkeen on syytä perustua kliiniseen arvioon siitä, onko leikkaushaava parantunut riittävästi.

Iäkkäät potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu. Munuaistoiminnan seuranta on syytä harkita.

Lääkkeiden keskinäiset yhteisvaikutukset

On syytä noudattaa varovaisuutta käytettäessä sorafenibia samanaikaisesti sellaisten yhdisteiden kanssa, jotka metaboloituvat/eliminoituvat pääasiassa UGT1A1- (esim. irinotekaani) tai UGT1A9-reittiä (ks. kohta 4.5).

Sorafenibin samanaikaisessa käytössä dosetakselin kanssa suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Neomysiinin tai muiden merkittäviä gastrointestinaalisen mikrobiflooran häiriöitä aiheuttavien antibioottien samanaikainen antaminen voi johtaa sorafenibin biologisen hyötyosuuden pienenemiseen (ks. kohta 4.5). Antibioottihoitoja aloitettaessa riski sorafenibin pienentyneelle plasmakonsentraatiolle tulee ottaa huomioon.

Suurempaa kuolleisuutta on raportoitu keuhkojen levyepiteelisyöpää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin sorafenibillä yhdessä platinapohjaisen kemoterapia-aineen kanssa. Kahdessa satunnaistetussa ei-pienisoluisesta keuhkosityöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, todettiin riskisuhteeksi kokonaiseloonjäämiselle 1,81 (95 % luottamusväli 1,19; 2,74) keuhkojen levyepiteeliesyöpää sairastavien alaryhmässä, joita hoidettiin sorafenibilla yhdessä karboplatiinin/paklitakselin kanssa, ja yhdessä gemsitabiinin/sisplatiinin kanssa 1,22 (95 % luottamusväli 0,82; 1,80). Mikään yksittäinen kuolinsyy ei ollut hallitseva, mutta hengitysvajauksen, verenvuotojen ja infektioiden esiintymistiheys oli korkeampi potilailla, joita hoidettiin sorafenibilla platinapohjaisten kemoterapia-aineiden kanssa.

Tautikohtaiset varoitukset

Munuaissyöpä

MSKCC:n (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) mukaisia suuren riskin potilaita ei otettu mukaan vaiheen III kliiniseen tutkimukseen koskien munuaissyöpää (ks. tutkimus kohdassa 5.1), eikä näiden potilaiden hyöty-riskisuhdetta ole selvitetty.

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliaentsyymejä indusoivat aineet

Rifampisiinin anto viisi päivää ennen sorafenibin kerta-annoksen antamista johti sorafenibin AUC-arvon pienenemiseen keskimäärin 37 prosentilla. Myös muut CYP3A4-entsyymin aktiivisuutta ja/tai glukuronidaatiota indusoivat aineet (esim. *Hypericum perforatum*, joka tunnetaan myös mäkikuismana, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja deksametasoni) voivat lisätä sorafenibin metaboliaa ja pienentää siten sorafenibipitoisuuksia.

CYP3A4-estäjät

Ketokonatsolia eli voimakasta CYP3A4-inhibiittoria annettiin kerran vuorokaudessa seitsemän vuorokauden ajan terveille miespuolisille vapaaehtoisille koehenkilöille, eikä tämä vaikuttanut yhden 50 mg:n sorafenibiannoksen keskimääräiseen pitoisuuspinta-alaan (AUC). Tämä havainto viittaa siihen, että sorafenibin ja CYP3A4-estäjien väliset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

CYP2B6-, CYP2C8- ja CYP2C9-substraatit

Sorafenibi estää CYP2B6-, CYP2C8- ja CYP2C9-entsyymejä *in vitro* kaikkia yhtä tehokkaasti. Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa 400 mg:n sorafenibiannoksen käyttö kaksi kertaa päivässä samaan aikaan syklofosfamidin (CYP2B6-substraatti) tai paklitakselin (CYP2C8-substraatti) kanssa ei kuitenkaan johtanut kliinisesti merkittävään estovaikutukseen. Nämä tulokset viittaavat siihen, että sorafenibi ei ehkä ole CYP2B6- ja CYP2C8-estäjä *in vivo* suositeltua annostusta käytettäessä (400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa).

Sorafenibin ja varfariinin (CYP2C9-substraatti) samanaikainen käyttö ei myöskään aiheuttanut muutoksia keskimääräisessä PT-INR-arvossa lumelääkkeeseen verrattuna. Tämän vuoksi voidaan myös olettaa, että kliinisesti merkittävän CYP2C9-eston riski *in vivo* on vähäinen. Varfariinia tai fenprokumonia käyttävien potilaiden on kuitenkin syytä tarkistuttaa INR-arvonsa säännöllisesti (ks. kohta 4.4).

CYP3A4-, CYP2D6- ja CYP2C19-substraatit

Käytettäessä samanaikaisesti sorafenibia ja midatsolaamia (sytokromin CYP3A4 substraattia), dekstrometorfaania (sytokromin CYP2D6 substraattia) tai omepratsolia (sytokromin CYP2C19 substraattia), tämä ei johtanut tutkimushenkilön suurempaan altistukseen viimeisimmille lääkeaineille. Tämä tulos viittaa siihen, että sorafenibi ei ole näiden sytokromi-P450-isoentsyymien inhibiittori eikä niiden induktori. Siksi on epätodennäköistä, että ilmaantuisi kliinisiä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia sorafenibin ja näiden entsyymisubstraattien välille.

UGT1A1- ja UGT1A9-substraatit

Sorafenibi inhiboi glukuronoitumista *in vitro* UGT1A1- ja UGT1A9-reitin kautta. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä (ks. alla sekä kohta 4.4).

In vitro -tutkimuksia CYP-entsyymi-induktiosta

CYP1A2:n ja CYP3A4:n aktiivisuudet eivät ihmisen viljellyissä maksasoluissa muuttuneet, kun näitä soluja käsiteltiin sorafenibilla, mikä viittaa siihen, että sorafenibi tuskin toimii CYP1A2:n saati CYP3A4:n induktorina.

P-gp:n substraatit

Sorafenibin on osoitettu inhiboivan p-glykoproteiinia (P-gp), joka on kuljettajaproteiini, *in vitro*. Jos samanaikaisesti käytetään P-gp:n substraatteja, kuten digoksiinia, ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että substraattien pitoisuudet plasmassa suurenevät.

Yhdistelmähoito muiden syöpälääkkeiden kanssa

Kliinisissä tutkimuksissa sorafenibia annettiin hyvin monen erilaisen syöpälääkkeen kanssa annoksin, joita käytetään normaalisti näillä lääkkeillä; lääkkeet olivat gemsitabiini, sisplatiini, oksaliplatiini, paklitakseli, karboplatiini, kapesitabiini, doksorubisiini, irinotekaani, dosetakseli ja syklofosfamidi. Sorafenibi ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi gemsitabiinin, sisplatiinin, karboplatiinin, oksaliplatiinin tai syklofosfamidin farmakokinetiikkaan.

Paklitakseli/karboplatiini

Paklitakselin (225 mg/m²) ja karboplatiinin (AUC = 6) annostelu sorafenibin (≤ 400 mg kahdesti päivässä) kanssa, 3 päivän sorafenibin annostelutauolla paklitakselin/karboplatiinin annostelun yhteydessä, ei johtanut merkittävään vaikutukseen paklitakselin farmakokinetiikassa.

Samanaikainen paklitakselin (225 mg/m², kerran kolmessa viikossa) ja karboplatiinin (AUC = 6) annostelu sorafenibin kanssa (400 mg kahdesti päivässä, ilman taukoa sorafenibin annostelussa) johti 47 % kasvuun sorafenibin altistuksessa, 29 % kasvuun paklitakselin altistuksessa ja 50 % kasvuun 6-OH paklitakselin altistuksessa. Karboplatiinin farmakokinetiikka pysyi muuttumattomana.

Tämä tieto osoittaa, että ei ole tarvetta säätää annostusta, jos paklitakseli ja karboplatiini annostellaan sorafenibihoidon yhteydessä kolmen päivän sorafenibiannostelun tauolla (tauko kaksi päivää ennen, sekä paklitakselin/karboplatiinin annostelupäivänä). Kliinistä merkitystä sorafenibin ja paklitakselin altistuksen lisääntymisestä sorafenibin jatkuvan samanaikaisen annostelun yhteydessä ei tunneta.

Kapesitabiini

Kapesitabiinin (750–1050 mg/m² kahdesti päivässä, päivinä 1–14 joka 21. päivä) ja sorafenibin (200 tai 400 mg kahdesti päivässä, jatkuva keskeyttämätön hoito) samanaikainen annostelu ei johtanut merkittävään muutokseen sorafenibin altistuksessa mutta 15–50 % kasvuun kapesitabiinin altistuksessa ja 0–52 % kasvuun 5-FU:n altistuksessa. Tämän pienen tai kohtalaisen kapesitabiinin ja 5-FU:n altistuksen kasvun kliinistä merkitystä sorafenibin samanaikaisen annostelun yhteydessä ei tunneta.

Doksorubisiini/irinotekaani

Samanaikainen hoito sorafenibilla johti doksorubisiinin pitoisuuspinta-alan 21 %:n suurenemiseen. Annettaessa Sorafenib Accord -valmistetta samanaikaisesti irinotekaaniin kanssa, jonka aktiivinen aineenvaihduntatuote SN-38 kulkeutuu edelleen UGT1A1-reittiä myöten, suureni SN-38:n

pitoisuuspinta-ala 67–120 % ja irinotekaanin pitoisuuspinta-ala 26–42 %. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Dosetakseli

Dosetakselin (75 tai 100 mg/m² kerran 21 vuorokauden välein annettuna) ja sorafenibin (200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 21 vuorokauden jaksossa päivinä 2–19 annettuna, jolloin dosetakseli annetaan kolmen päivän hoitotauon aikana) samanaikainen anto johti dosetakselin AUC-arvon suurenemiseen 36–80 prosentilla ja huippupitoisuuden (C_{max}) suurenemiseen 16–32 prosentilla. Sorafenibin samanaikaisessa käytössä dosetakselin kanssa suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Yhdistäminen muiden aineiden kanssa

Neomysiini

Neomysiinin (ei-systeeminen antimikrobi, jota käytetään gastrointestinaalisen mikrobiflooran eradikointiin) samanaikainen antaminen häiritsee sorafenibin enterohepaattista kiertoa (ks. kohta 5.2 Aineenvaihdunta ja eliminaatio). Terveillä vapaaehtoisilla, joita hoidettiin viiden vuorokauden ajan neomysiinillä, keskimääräinen altistuminen sorafenibille pieneni 54 %. Muiden antibioottien vaikutuksia ei ole tutkittu, mutta todennäköisesti vaikutus altistumiseen riippuu niiden kyvystä häiritä mikro-organismien glukuronidaasiaktiiviteettia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja sorafenibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, myös epämuodostumia (ks. kohta 5.3). Tutkimusten mukaan sorafenibi ja sen aineenvaihduntatuotteet kulkeutuvat rotan istukan läpi, ja sorafenibin oletetaan aiheuttavan haitallisia vaikutuksia sikiöön. Sorafenibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selkeästi välttämätöntä vielä senkin jälkeen, kun on tarkoin otettu huomioon äidin tarpeet ja sikiöön kohdistuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sorafenibi ihmisen rintamaitoon. Sorafenibi ja/tai sen aineenvaihduntatuotteet erittyivät eläinten maitoon. Koska sorafenibi saattaa vahingoittaa imeväisikäisen lapsen kasvua ja kehitystä (ks. kohta 5.3), naiset eivät saa imettää sorafenibihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet viittaavat myös siihen, että sorafenibi voi heikentää sekä miesten että naisten fertiilitettä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Mikään ei viittaa siihen, että sorafenibi vaikuttaisi ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tärkeimmät vakavat haittavaikutukset olivat sydäninfarkti/sydänlihaskemia, maha-suolikanavan perforaatio, lääkkeen aiheuttama hepatiitti, verenvuoto ja hypertensio/hypertensiivinen kriisi.

Tavallisimmat haittavaikutukset olivat ripuli, uupumus, hiustenlähtö, infektio, kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio (palmoplantaarinen erytrodysestesia MedDRAn mukaan) ja ihottuma.

Taulukossa 1 esitetään elinryhmittäin (MedDRA:n mukaan) ja ilmaantuvuuksittain haittavaikutukset, jotka on raportoitu useammasta kliinisestä lääketutkimuksesta tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Ilmaantuvuudet määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kaikki haittavaikutukset, jotka on raportoitu useista kliinisistä lääketutkimuksista tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	infektio	follikuliitti			
Veri ja imukudos	lymfopenia	leukopenia neutropenia anemia trombo- sytopenia			
Immuunijärjestelmä			yliherkkyyss- reaktiot (mukaan lukien ihoreaktiot ja nokkosrokko) anafylaktinen reaktio	angioedeema	
Umpieritys		hypotyreoosi	hypertyreoosi		
Aineenvaihdun- ta ja ravitseminen	ruokahalut- tomuus hypofosfatemia	hypokalsemia hypokalemia hyponatremia hypoglykemia	kuiyuminen		tuumorilyysi- oireyhtymä
Psyykkiset häiriöt		depressio			
Hermosto		perifeerinen sensorinen neuropatia makuhäiriö	posteriorinen reversiibeli leuko- enkefalopatia (RPLE)*		enkefalopatia ^o

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus			
Sydän		kongestiivinen sydämen vajaatoiminta* sydänlihaskeskimä ja -infarkti*		QT-ajan piteneminen	
Verisuonisto	verenvuoto (ruoansulatuskanavan* ja hengitysteiden * verenvuoto sekä aivoverenvuoto * mukaan lukien) kohonnut verenpaine	punoitus	hypertensiivinen kriisi*		aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		nuha dysfonia	interstitiaalista keuhkosairautta muistuttavat oireet* (pneumoniitti, sädehoitoon liittyvä pneumoniitti, akuutit hengitysvaikeudet jne.)		
Ruoansulatuselimistö	ripuli pahoinvointi oksentelu ummetus	stomatiitti (mukaan lukien kuivasuus ja glossodynia) dyspepsia nielemisvaikeudet gastroesofageaalinen refluksisairaus	pankreatiitti gastriitti ruoansulatuskanavan perforaatiot*		
Maksa ja sappi			bilirubiiniarvon suureneminen ja ikterus kolekystiitti kolangiitti	lääkkeen indusoima hepatiitti *	

Elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis	kuivaihoisuus ihottuma hiusten lähtö kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio** punoitus kutina	keratoakantooma / ihon okasolusyöpä eksfoliatiivinen dermatiitti akne ihon kesiminen hyperkeratoosi	ekseema erythema multiforme	sädehoidolle altistuneen ihon dermatiitti Stevens-Johnsonin oireyhtymä leukosytoklastinen vaskuliitti toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	
Luusto, lihakset ja sidekudos	<u>nivelkipu</u>	lihaskipu lihaskouristukset		rabdomyolyyysi	
Munuaiset ja virtsatiet		munuaisten vajaatoiminta proteinuria		nefroottinen oireyhtymä	
Sukupuolielimet ja rinnat		erektiohäiriö	gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsytyskipu (mukaan lukien kipu suussa, vatsassa, luissa, kasvaimessa sekä päänsärky) kuume	astenia flunssankaltaiset oireet limakalvotulehdus			
Tutkimukset	painon lasku suurentunut amylaasiaktiivisuus suurentunut lipaasiaktiivisuus	ohimenevä transaminaasiaktiivisuuden suureneminen	ohimenevä veren AFOS-aktiivisuuden suureneminen poikkeava INR-arvo, poikkeava protrombiinitaso		

* Haittavaikutukset voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia. Tällaiset tapaukset ovat joko melko harvinaisia tai sitäkin harvinaisempia.

** Kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio on palmoplantaarinen erytrodysesesia MedDRA:n mukaan.

o Tapauksia on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Yrityksen teettämässä kliinisissä tutkimuksissa 1,9 %:lla sorafenibihoitoa saaneista potilaista (N = 2276) raportoitiin haittatapahtumana kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tutkimuksessa 11213 (RCC) kongestiiviseksi sydämen vajaatoiminnaksi luokiteltuja haittatapahtumia raportoitiin 1,7 %:lla

sorafenibihoitoa saaneista ja 0,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Tutkimuksessa 100554 (HCC) samanlaisia tapahtumia ilmeni 0,99 %:lla sorafenibihoitoa saaneista ja 1,1 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista.

Lisätietoja erityisryhmistä

Kliinisissä tutkimuksissa tiettyjä haittavaikutuksia, kuten kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktiota, ripulia, hiustenlähtöä, painon laskua, hypertensiota, hypokalsemiaa sekä keratoakantoomaa / ihon okasolusyöpää, esiintyi huomattavasti useammin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla verrattuna munuaissyöpää tai heptosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet HCC:tä (tutkimus 3) ja RCC:tä (tutkimus 1) sairastavilla potilailla

Hyvin usein raportoitiin suurentunutta veren lipaasin ja amylaasin aktiivisuutta. CTCAE-vaikeusasteen 3 tai 4 lipaasiaktiivisuuden suureneminen todettiin 11 %:lla sorafenibia saaneista potilaista tutkimuksessa 1 (munuaissyöpä, RCC) ja 9 %:lla tutkimuksessa 3 (heptosellulaarinen karsinooma, HCC). Näiden tutkimusten lumelääkeryhmissä vastaavat luvut olivat 7 % ja 9 %. CTCAE-vaikeusasteen 3 tai 4 amylaasiaktiivisuuden suurenemista raportoitiin 1 %:lla sorafenibia saaneista potilaista tutkimuksessa 1 ja 2 %:lla tutkimuksessa 3 ja 3 %:lla potilaista molemmissa lumelääkeryhmissä. Kliininen haimatulehdus raportoitiin sorafenibihoitoryhmässä kahdella potilaalla 451:stä (CTCAE-vaikeusaste 4) tutkimuksessa 1, yhdellä potilaalla 297:stä sorafenibihoitoryhmässä tutkimuksessa 3 (CTCAE-vaikeusaste 2) ja lumelääkettä saaneiden ryhmässä yhdellä potilaalla 451:stä (CTCAE-vaikeusaste 2) tutkimuksessa 1.

Hypofosfatemiaa todettiin hyvin usein laboratoriolöydöksenä, ja sitä ilmaantui 45 %:lle ja 35 %:lle sorafenibilla hoidetuista potilaista ja 12 %:lle ja 11 %:lle lumelääkettä saaneista potilaista tutkimuksissa 1 ja 3, tässä järjestyksessä. CTCAE-vaikeusasteen 3 hypofosfatemiaa (1–2 mg/dl) ilmaantui 13 %:lle sorafenibilla hoidetuista potilaista ja 3 %:lle lumelääkettä saaneista potilaista tutkimuksessa 1, sekä 11 %:lle sorafenibilla hoidetuista potilaista ja 2 %:lle lumelääkettä saaneista potilaista tutkimuksessa 3. Yhtään CTCAE:n vaikeusasteen 4 hypofosfatemiaa (< 1 mg/dl) ei raportoitu sorafenibia eikä lumelääkettä saaneissa potilaissa tutkimuksessa 1, ja tutkimuksessa 3 raportoitiin 1 tapaus lumelääkeryhmässä. Sorafenibiin liittyvän hypofosfatemian syy on tuntematon.

CTCAE:n vaikeusasteen 3 tai 4 laboratorioarvojen poikkeavuudet, joita esiintyi ≥ 5 %:lla sorafenibihoitoa saaneista potilaista, kattavat myös lymfopenian ja neutropenian.

Hypokalsemiaa raportoitiin sorafenibillä hoidetuista potilaista 12 %:lla tutkimuksessa 1 ja 26,5 %:lla tutkimuksessa 3. Näiden tutkimusten lumelääkeryhmissä vastaavat luvut olivat 7,5 % ja 14,8 %. Useimmat hypokalsemiaraportit koskivat alempia vaikeusasteita (CTCAE-vaikeusaste 1 ja 2). CTCAE-vaikeusasteen 3 hypokalsemiaa (6,0 – 7,0 mg /dl) esiintyi 1,1 %:lla ja 1,8 %:lla sorafenibilla hoidetuista potilaista, kun lumelääkeryhmissä vastaavat luvut olivat 0,2 % ja 1,1 %. CTCAE-vaikeusasteen 4 hypokalsemiaa (< 6,0 mg/dl) esiintyi 1,1 %:lla ja 0,4 %:lla sorafenibilla hoidetuista potilaista, kun vastaavat luvut lumelääkeryhmien potilailla olivat 0,5 % ja 0 % tutkimuksissa 1 ja 3. Sorafenibiin liittyvän hypokalsemian syy on tuntematon.

Alentunutta kaliumpitoisuutta havaittiin sorafenibilla hoidetuista potilaista 5,4 %:lla tutkimuksessa 1 ja 9,5 %:lla tutkimuksessa 3. Näiden tutkimusten lumelääkeryhmissä vastaavat luvut olivat 0,7 % ja 5,9 %. Useimmat hypokalsemiaraportit koskivat lievempää vaikeusastetta (CTCAE-vaikeusaste 1). Näissä tutkimuksissa CTCAE-vaikeusasteen 3 hypokalsemiaa esiintyi 1,1 %:lla ja 0,4 %:lla sorafenibilla hoidetuista potilaista, kun vastaavat luvut lumelääkeryhmissä olivat 0,2 % ja 0,7 %. CTCAE-vaikeusasteen 4 hypokalsemiaa koskevia raporteja ei ollut.

Laboratorioarvojen poikkeavuudet DTC:tä sairastavilla potilailla (tutkimus 5)

Alentunutta kalsiumpitoisuutta raportoitiin sorafenibihoitoa saaneista potilaista 35,7 %:lla ja lumelääkettä saaneista potilaista 11,0 %:lla. Useimmat hypokalsemiaraportit koskivat lievempää vaikeusastetta. CTCAE-vaikeusasteen 3 hypokalsemiaa esiintyi 6,8 %:lla sorafenibiryhmän potilaista ja 1,9 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. CTCAE-vaikeusasteen 4 hypokalsemiaa esiintyi 3,4 %:lla sorafenibiryhmän potilaista ja 1,0 %:lla lumelääkeryhmän potilaista.

Muut tutkimuksen 5 kliinisesti merkitsevät laboratorioarvojen poikkeavuudet on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2: DTC-potilaiden (tutkimus 5) kaksoissokkovaiheessa raportoidut hoidonaikeiset laboratorioarvojen poikkeavuudet

Laboratorioparametri, (% tutkituista näytteistä)	Sorafenibi N=207			Lumelääke N=209		
	Kaikki asteet*	Aste 3*	Aste 4*	Kaikki asteet*	Aste 3*	Aste 4*
Veri ja imukudos						
Anemia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombosytopenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymfosytopenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						
Hypokalemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypofosfatemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Maksa ja sappi						
Bilirubiinin nousu	8,7	0	0	4,8	0	0
ALAT-arvon nousu	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
ASAT-arvon nousu	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Tutkimukset						
Amylaasien nousu	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Lipaasien nousu	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* CTCAE-luokitus (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), versio 3.0

** Sorafenibiin liittyvän hypofosfatemian etiologiaa ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Spesifistä hoitoa ei ole, jos potilas saa yliannoksen sorafenibia. Suurin kliinisesti tutkittu sorafenibiannos on ollut 800 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tällä annostasolla pääasialliset haittavaikutukset olivat ripuli sekä ihoon kohdistuneet haittavaikutukset. Jos epäillään yliannosta, sorafenibihoito on lopetettava ja tarvittaessa ryhdytään asianomaisiin supportiivisiin hoitotoimiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX02

Sorafenibi on multikinaasi-inhibiittori, jolla on osoitettu olevan antiproliferatiivisia ja antiangiogeenisiä ominaisuuksia sekä *in vitro* että *in vivo*.

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Sorafenibi on multikinaasi-inhibiittori, joka vähentää kasvainsolujen proliferaatiota *in vitro*. Sorafenibi estää useiden ihmiskasvaimien ksenograaftien kasvua kateenkorvattomissa hiirissä; samanaikaisesti kasvaimen angiogeneesi vähenee. Sorafenibi inhiboi kinaasien aktiivisuuksia kasvainsolussa (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT ja FLT-3) sekä kasvaimen verisuonituksessa (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 ja PDGFR-β). RAF-kinaasit ovat seriini/treoniinikinaaseja, kun taas c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 ja PDGFR-β ovat reseptorityrosiinikinaaseja.

Kliininen teho

Sorafenibin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu potilailla, jotka sairastavat hepatosellulaarista karsinoomaa (HCC) ja edennyttä munuaissyöpää (RCC).

Hepatosellulaarinen karsinooma

Tutkimus 3 (tutkimus 100554) oli vaiheen III, satunnaistettu kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu kansainvälinen monikeskustutkimus, johon osallistui 602 hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavaa potilasta. Sorafenibia ja lumelääkettä saavien potilaiden ryhmät olivat lähtökohdaltaan demografisesti ja taudin suhteen vertailukelpoiset ECOG-suorituskykyluokan suhteen (luokka 0: 54 % vs. 54 %; luokka 1: 38 % vs. 39 %; luokka 2: 8 % vs. 7 %), TNM-levinneisyysluokittelun suhteen (levinneisyysaste I: < 1 % vs. < 1 %; levinneisyysaste II: 10,4 % vs. 8,3 %; levinneisyysaste III: 37,8 % vs. 43,6 %; levinneisyysaste IV: 50,8 % vs. 46,9 %) ja BCLC-luokittelun suhteen (luokka B: 18,1 % vs. 16,8 %; luokka C: 81,6 % vs. 83,2 %; luokka D: < 1 % vs. 0 %).

Tutkimus keskeytettiin suunnitellun välianalyysin jälkeen kokonaisedossaoloajan (OS) ylittäessä etukäteen sovitun rajan. Tämä OS-analyysi osoitti tilastollisesti merkitsevän edun OS:n suhteen sorafenibiryhmälle verrattuna lumelääkeryhmään (riskisuhde: 0,69, p = 0,00058, ks. taulukko 3).

Potilaista, joilla oli Child Pugh B -asteinen maksan vajaatoiminta, on vain rajallisesti tietoa. Tutkimuksessa oli mukana vain yksi potilas, jolla oli Child Pugh C -asteinen maksan vajaatoiminta.

Taulukko : Tutkimuksen 3 (tutkimus 100554) teho hepatosellulaarisessa karsinoomassa.

Tehoa kuvaava parametri	Sorafenibi (N=299)	Lumelääke (N=303)	P-arvo	HR (95 % CI)
Kokonaiselossaoloaika (OS) [mediaani, viikkoina (95 % CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Aika taudin etenemiseen (TTP) [mediaani, viikkoina (95 % CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI=Luottamusväli, HR=Riskisuhde (sorafenibi suhteessa lumelääke)

* tilastollisesti merkitsevä, koska p-arvo alle etukäteen sovitun O'Brien Fleming -keskeytysrajan: 0,0077

** riippumaton radiologinen tarkastelu

Toisessa faasin III kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 4, 11849) arvioitiin sorafenibin kliinistä hyötyä edennyttä hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavalla 226 potilaalla. Tämä Kiinassa, Koreassa ja Taiwanissa tehty tutkimus vahvisti tutkimuksen 3 tulokset sorafenibin suotuisasta hyöty-riskiprofiilista (HR (OS): 0,68, p = 0,01414).

Etukäteen sovittujen stratifiointitekijöiden perusteella (ECOG-suorituskykyluokka, makroskooppinen vaskulaarinen invaasio ja kasvaimen leviäminen maksan ulkopuolelle) sorafenibi oli tutkimuksissa 3 ja 4 johdonmukaisesti parempi kuin lumelääke. Alaryhmäanalyysissä todettiin vähäisempi hoitovaste niillä potilailla, joilla oli todettu ennen tutkimuksen alkua alkuperäisestä kasvaimesta useaan eri elimeen levinneitä etäpesäkkeitä.

Munuaissyöpä

Sorafenibin tehoa ja turvallisuutta hoidettaessa edennyttä munuaissyöpää on tutkittu kahdessa kliinisessä tutkimuksessa:

Tutkimus 1 (tutkimus 11213) oli vaiheen III satunnaistettu kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, ja siihen osallistui 903 potilasta. Tutkimukseen otettiin vain potilaita, joilla oli munuaisten kirkassolusyöpä ja jotka kuuluivat MSKCC:n (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) matalan tai keskisuuren riskin ryhmään. Tutkimuksen ensisijaiset päätemuuttujat olivat kokonaiseloonjäämisosuus sekä progressiivapaa elinaika (PFS).

Potilaista noin puolet kuului ECOG-suorituskykyluokkaan 0 ja puolet MSKCC:n matalan riskin ennusteryhmään.

Riippumaton, sokkoutettu radiologinen arvioijataho sovelsi RECIST-kriteeristöä PFS:n arvioimiseksi. PFS arvioitiin, kun tutkimuksessa oli ollut 342 tapahtumaa 769 potilaalla. Sorafenibihoitoon satunnaistettujen potilaiden mediaani PFS-aika oli 167 vuorokautta ja lumelääkehoitoon satunnaistettujen potilaiden 84 vuorokautta (riskisuhde = 0,44; 95 %:n luottamusväli 0,35–0,55; p < 0,000001). Ikä, MSKCC:n mukainen ennusteryhmä, ECOG:n mukainen suorituskykyluokka ja edeltävä hoito eivät vaikuttaneet hoitotuloksen tehon suuruuteen.

Kun tutkimuksessa oli ollut 367 kuolemaa 903 potilaan joukossa, tehtiin kokonaiselossaoloaika koskeva välianalyysi (toinen välianalyysi). Tämän analyysin nimellinen alfa-arvo oli 0,0094. Sorafenibihoitoa saaneiden potilaiden mediaani eloonjäämisaika oli 19,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneiden potilaiden mediaani elossaoloaika oli 15,9 kuukautta (riskisuhde = 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,95; p = 0,015). Tämän analyysin tekovaiheessa oli n. 200 potilasta lumelääkeryhmästä siirtynyt käyttämään sorafenibia.

Tutkimus 2 oli vaiheen II keskeyttämistutkimus etäpesäkkeistä syöpää sairastaville potilaille. Mukana oli myös munuaissyöpäpotilaita. Tutkimuksessa satunnaistettiin sorafenibia käyttäviä, stabiilia munuaissyöpää sairastavia potilaita saamaan joko lumelääkettä tai jatkamaan sorafenibihoitoa. PFS oli

merkitsevästi pidempi sorafenibihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä (163 vuorokautta) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (41 vuorokautta) ($p = 0,0001$, riskisuhde = 0,29).

QT-ajan piteneminen

Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa 31 potilaan QT/QTc-ajat mitattiin lähtötilanteessa (ennen hoitoa) ja hoidon jälkeen. Yhden 28 vuorokauden hoitajakson jälkeen sorafenibin pitoisuuden ollessa suurimmillaan QTcB-aika oli 4 ± 19 ms ja QTcF-aika 9 ± 18 ms pidempi kuin lumehoitoryhmässä lähtötilanteessa. Yhdelläkään potilaalla QTcB- tai QTcF-aika ei ollut > 500 ms hoidon jälkeen suoritettussa EKG-seurannassa (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sorafenibia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä seuraavien käyttöaiheiden hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä: munuais- ja munuaisallaskarsinooma (poislukien nefroblastooma, nefroblastomatoosi, kirkassolusarkooma, mesoblastinen nefrooma, munuaisen medullaarinen karsinooma ja munuaisen rabdoidinen tuumori) ja maksan ja intrahepaattisten sappiteiden karsinooma (poislukien hepatoblastooma) (ks. kohdasta 4.2 lisätietoja käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Suun kautta otettujen sorafenibitablettien keskimääräinen suhteellinen biologinen hyötyosuus on 38–49 % verrattuna suun kautta otettavaan liuosmuotoiseen lääkkeeseen. Absoluuttista biologista hyötyosuutta ei tunneta. Sorafenibin pitoisuus plasmassa on korkeimmillaan n. 3 tunnin kuluttua oraalista annosta. Kun sorafenibia annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, väheni sorafenibin imeytyminen 30 % verrattuna paastotilanteeseen.

Keskimääräiset C_{max} - ja pitoisuuspinta-ala-arvot suurenevät suhteessa vähemmän, kun annos ylitti 400 mg kahdesti vuorokaudessa. Sorafenibi sitoutuu ihmisplasman proteiineihin *in vitro* 99,5-prosenttisesti.

Sorafenibin toistuva annostelu 7 vuorokauden aikana, johti 2,5–7-kertaiseen kumulaatioon verrattuna kerta-annokseen. Sorafenibipitoisuudet saavuttavat vakaan tilan 7 vuorokaudessa, jolloin suurimman ja pienimmän keskimääräisen pitoisuuden suhde on alle 2.

Sorafenibin vakaan tilan pitoisuus arvioitiin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa (DTC), munuaissyöpää (RCC) ja heptosellulaarista karsinoomaa (HCC) sairastavilla potilailla käytettäessä annosta 400 mg kaksi kertaa päivässä. Korkein keskimääräinen pitoisuus havaittiin erilaistunutta DTC:tä sairastavilla potilailla (noin kaksinkertainen verrattuna RCC:tä ja HCC:tä sairastaviin potilaisiin), vaikka vaihtelevuus oli korkea kaikilla tuumorityypeillä. Syytä korkeampaan pitoisuuteen DTC potilailla ei tunneta.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Sorafenibin poistuman puoliintumisaika on n. 25–48 tuntia. Sorafenibin aiheenvaihdunta tapahtuu pääasiassa maksassa. Sorafenibi metaboloituu pääasiassa maksassa CYP3A4:n välittämän oksidaation sekä UTG1A9:n välittämän glukuronidaation kautta. Bakteerien glukuronidaasiaktiiviteetti saattaa hajottaa sorafenibikonjugaatit ganstrointestinaalikanavassa johtaen konjugoitumattoman vaikuttavan aineen reabsorptioon. Samanaikaisen neomysiinin antamisen on todettu häiritsevän tätä prosessia johtaen sorafenibin keskimääräisen biologisen hyötyosuuden vähenemiseen 54 %:lla.

Sorafenibi itse vastaa vakaan pitoisuuden tilassa n. 70–85 % plasmassa kiertävistä analyysituotteista. On identifioitu kahdeksan sorafenibin aineenvaihduntatuotetta, ja näistä viisi on myös osoitettu plasmanäytteistä. Tärkein sorafenibin plasmassa kiertävä aineenvaihduntatuote on pyridiini-N-oksidi, ja tämän aineenvaihduntatuotteen teho *in vitro* on samansuuruinen kuin sorafenibin. Tämän aineenvaihduntatuotteen osuus kiertävistä analyysituotteista vakaassa tilassa on n. 9–16 %.

Kun annettiin 100 mg:n annos liuosmuotoista sorafenibia suun kautta, voitiin 96 % annoksesta jäljittää 14 vuorokauden kuluessa: 77 % annoksesta erittyi ulosteisiin ja 19 % virtsaan glukuronoituina aineenvaihduntatuotteina. Muuttumatonta sorafenibia oli 51 % annetusta annoksesta ja tätä voitiin todeta ainoastaan ulosteissa, ei virtsassa. Havainto viittaa siihen, että osa vaikuttavasta aineesta saattaa poistua elimistöstä sellaisenaan sapen mukana.

Erityisryhmien farmakokinetiikkaa

Demografisten tietojen perusteella näyttää siltä, että toisaalta farmakokinetiikan ja toisaalta iän (65 vuoteen asti), sukupuolen tai ruumiinpainon välillä ei ole yhteyttä.

Pediatriset potilaat

Lapsille ei ole tehty sorafenibia koskevia farmakokineettisia tutkimuksia.

Rotu

Valkoihoisten ja aasialaisten potilaiden välillä ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja farmakokinetiikassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Neljässä faasin I kliinisessä tutkimuksessa todettiin vakaassa tilassa elimistön sorafenibialtistukset samansuuruisiksi terveillä sekä potilailla, joilla on joko lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa (yksittäinen 400 mg:n annos sorafenibia), sorafenibialtistuksen ja munuaisten toiminnan välillä ei havaittu yhteyttä potilailla, joilla munuaisten toiminta oli normaalia, tai potilailla, joilla oli lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Dialyysihoitoa tarvitsevista potilaista ei ole saatavilla tietoja.

Maksan vajaatoiminta

Kun sorafenibia annettiin heptosellulaarista karsinoomaa (*HCC*) sairastaville potilaille, joilla oli Child Pugh A tai B (lievästä keskivaikeaan) maksan vajaatoiminta, potilaiden altistumiset olivat keskenään samansuuruisia ja osuivat samaan vaihteluväliin kuin potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Sorafenibin farmakokinetiikka Child Pugh A ja B maksanvajaatoimintapotilailla, joilla ei ole heptosellulaarista karsinoomaa, oli samanlainen kuin terveillä vapaaehtoisilla. Ei ole tietoja potilaista, joilla on Child Pugh C -asteinen (vaikea) maksan vajaatoiminta. Koska sorafenibi poistuu pääasiassa maksateitse, altistuminen lääkkeelle saattaa kasvaa tässä potilasjoukossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sorafenibin prekliinistä turvallisuusprofiilia on tutkittu hiirissä, rotissa, koirissa ja kaneissa. Toistuvien annosten toksisuustutkimukset osoittivat eri elimiin kohdistuneita muutoksia (degeneraatiota ja regeneraatiota), kun eläimet altistuiivat lääkkeelle vähemmän kuin on otaksuttavissa kliinisen altistumisen perusteella (perusteena pitoisuuspinta-alojen vertailu).

Kun oli annettu toistuvia annoksia nuorille ja kasvaville koirille, todettiin muutoksia koirien luissa ja hampaissa, kun koirat altistuiivat lääkkeelle vähemmän kuin kliinisessä tilanteessa. Näitä muutoksia olivat epätasainen reisiluun kasvulevyn paksuneminen, häiriintyneen kasvulevyn luuytimen hyposellulaarisuus sekä dentiinin koostumuksen muutokset. Tällaisia muutoksia ei todettu aikuisissa koirissa.

Sorafenibista on tehty tavanomainen genotoksisuustutkimussarja. Positiivisina tuloksina todettiin poikkeamia kromosomien rakenteissa, jotka lisääntyivät eräässä imeväiseläinlajin solututkimuksessa *in vitro* (Chinese hamster ovary -solut), kun selvitettiin klastogeenisuutta metabolisen aktivoitumisen yhteydessä. Sorafenibi ei ollut genotoksinen Amesin testin mukaan eikä *in vivo* hiiren mikrotumatutkimuksessa. Tuotantovaiheen aikana syntyy välituote, jota on myös lopullisessa

vaikuttavassa aineessa (< 0,15 %) ja tämä yhdiste antoi positiivisen mutageenisuustutkimustuloksen *in vitro* bakteerisoluisissa (Amesin testissä). Tavanomaista genotoksisuustestausta varten tarkoitetuissa sorafenibierässä oli 0,34 % PAPE.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty sorafenibilla.

Ei ole tehty tutkimuksia nimenomaan sen selvittämiseksi, vaikuttaako sorafenibi eläimissä näiden hedelmällisyyteen. On kuitenkin odotettavissa, että sorafenibi vaikuttaa negatiivisesti miesten ja naisten hedelmällisyyteen, sillä eläimissä tehdyt toistuvien annosten tutkimukset ovat osoittaneet, että muutoksia ilmaantuu koiraiden ja naaraiden lisääntymiselimiin, kun altistuminen on vähäisempää kuin on otaksuttavissa kliinisen altistumisen perusteella (perusteena pitoisuuspinta-alojen vertailu). Tällaisia muutoksia ovat tyypillisesti degeneraation ja kehityksen hidastumisen merkit kiveksissä, lisäkiveksissä, eturauhasessa sekä rakkularauhasessa (rotta). Naarasrottien munasarjoissa todettiin keltarauhasen keskiosan nekroosia sekä rakkuloiden kehittymisen estymistä. Koirissa todettiin siementiehyiden degeneraatiota kiveksissä sekä oligospermiaa.

Sorafenibi on osoittautunut embryotoksiseksi ja teratogeeniseksi rotille ja kaneille, kun altistuminen alittaa kliinisen altistumisen. On todettu mm. seuraavia muutoksia: tiineiden eläinten ja sikiöiden ruumiinpainon pieneneminen, suurentunut resorboituneiden sikiöiden lukumäärä ja suurentunut määrä sekä viskeraalielinten kehityshäiriöitä että kehityshäiriöitä, jotka näkyvät päälle.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnissa on ilmennyt, että sorafenibitosilaatilla voi olla ympäristöön kohdistuva pysyvä, biokertyvä ja toksinen vaikutus. Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointiin liittyvät tiedot löytyvät tämän lääkkeen julkisesta arviointilausunnosta (EPAR) (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

kroskarmelloosinatrium
selluloosa, mikrokiteinen
hypromelloosi
natriumlauryylisulfaatti
magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli (E1521)
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kotelo, jossa on 112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääke voi olla potentiaalinen riski ympäristölle. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1696/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09. marraskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sorafenib Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

sorafenib

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin tabletti sisältää 200 mg sorafenibia (tosilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

112 x 1 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta
08039 Barcelona
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1696/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Sorafenib Accord #200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sorafenib Accord 200 mg tabletit

sorafenib

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Accord

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

MA
TI
KE
TO
PE
LA
SU

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle
Sorafenib Accord 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
sorafenibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sorafenib Accord on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sorafenib Accord -valmistetta
3. Miten Sorafenib Accord -valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sorafenib Accord -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sorafenib Accord on ja mihin sitä käytetään

Sorafenib Accord -valmistetta käytetään maksasyövän (*hepatosellulaarinen karsinooma*) hoitoon. Sorafenib Accord -valmistetta käytetään myös edenneen munuaissyövän hoitoon (*edennyt munuaissyöpä*), kun tavanomainen hoito ei riitä lopettamaan etenemistä tai tavanomaista hoitoa ei ole katsottu sopivaksi.

Sorafenib Accord on ns. *monikinaasisalpaaja* (multikinaasi-inhibiittori). Lääke vaikuttaa hidastamalla syöpäsolujen kasvuvauhtia ja estämällä veren pääsyä kasvaimen soluihin. Veri ylläpitää syöpäsolujen kasvua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sorafenib Accord -valmistetta

Älä ota Sorafenib Accord -valmistetta

- **jos olet allerginen** sorafenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Sorafenib Accord -valmistetta.

Ole erityisen varovainen Sorafenib Accord -valmisteen suhteen

- **Jos sinulla on iho-ongelmia.** Sorafenib Accord -valmiste voi aiheuttaa ihottumaa ja ihomuutoksia, varsinkin käsiin ja jalkapohjiin. Lääkäri voi yleensä hoitaa nämä ihoreaktiot. Ellei tämä onnistu, voi olla, että lääkäri keskeyttää tai jopa lopettaa hoidon.
- **Jos sinulla on korkea verenpaine.** Sorafenib Accord -valmiste voi nostaa verenpainetta. Lääkäri seuraa yleensä verenpainettasi ja saattaa määrätä lääkettä korkean verenpaineen hoidoksi.
- **Jos sinulla on tai on ollut aneurysma** (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) **tai verisuonen seinämän repeämä.**
- Jos sinulla on diabetes. Verensokerin pitoisuus on tarkistettava säännöllisesti diabetesta sairastavilla potilailla, jotta voidaan arvioida onko diabeteslääkkeen annostusta tarpeen muuttaa matalan verensokeripitoisuuden riskin minimoimiseksi.

- **Jos saat verenvuotoja tai jos käytät varfariinia tai fenprokumonia.** Hoito Sorafenib Accord -valmisteella voi lisätä verenvuodon vaaraa. Jos käytät varfariinia tai fenprokumonia, jotka ovat verta ohentavia lääkkeitä ja ehkäisevät verihyytymien syntymistä, verenvuodon riski saattaa olla edelleen suurentunut.
- **Jos saat rintakipua tai sydänoireita.** Tässä tapauksessa voi olla, että lääkäri keskeyttää tai jopa lopettaa hoidon.
- **Jos sinulla on sydämen johtumishäiriö,** kuten QT-ajan piteneminen
- **Jos olet menossa leikkaukseen tai jos olet äskettäin ollut leikkauksessa.** Sorafenib Accord -valmiste saattaa vaikuttaa haavojen paranemistapaan. Yleensä hoito Sorafenib Accord -valmisteella keskeytetään, jos olet menossa leikkaukseen. Lääkäri päättää, milloin Sorafenib Accord -lääkitys aloitetaan uudelleen.
- **Jos käytät irinotekaania tai saat dosetakselia, jotka myös ovat syöpälääkkeitä.** Sorafenib Accord -valmiste voi tehostaa näiden lääkkeiden vaikutuksia ja erityisesti niiden haittavaikutuksia.
- **Jos käytät neomysiiniä tai muita antibiootteja,** Sorafenib Accord -valmisteen vaikutus voi heikentyä.
- **Jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta.** Voi olla, että haittavaikutukset ovat voimakkaampia, kun käytät tätä lääkettä.
- **Jos sinulla on heikentynyt munuaisten toiminta.** Lääkäri seuraa neste- ja elektrolyyttitasapainoasi.
- **Hedelmällisyys.** Sorafenib Accord saattaa heikentää sekä naisten että miesten hedelmällisyyttä. Jos tämä askarruttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.
- **Maha-suolikanavan seinämän reikiä** (*gastrointestinaalikanavan perforaatio*) saattaa ilmetä hoidon aikana (ks. kohta 4 *Mahdolliset haittavaikutukset*). Näissä tapauksissa lääkäri keskeyttää hoidon.
- **Jos sinulla on kilpirauhassyöpä,** lääkäri seuraa kalsiumin ja kilpirauhashormonin määrää veressä.
- **Jos sinulla esiintyy seuraavia oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, koska tila voi olla hengenvaarallinen:** pahoinvointi, hengenahdistus, epäsäännöllinen syke, lihaskouristukset, kohtaukset, virtsan samentuminen ja väsymys. Oireet voivat johtua joukosta metabolisia komplikaatioita, joita voi esiintyä syöpähoidon aikana ja jotka johtuvat kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteista (tuumorilyysioireyhtymä (TLS)). Ne voivat aiheuttaa muutoksia munuaisten toiminnassa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. myös kohta 4: *Mahdolliset haittavaikutukset*).

Kerro lääkärille, jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua. Voi olla, että tarvitset niihin hoitoa, tai lääkäri saattaa arvioida, että Sorafenib Accord -valmisteen annosta pitää muuttaa tai lääke pitää lopettaa kokonaan. Katso myös kohta 4 *Mahdolliset haittavaikutukset*.

Lapset ja nuoret

Sorafenibia ei ole vielä testattu lapsilla ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Sorafenib Accord

Muut lääkkeet voivat vaikuttaa Sorafenib Accord -valmisteen tehoon ja vastaavasti Sorafenib Accord -valmiste voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää jotain muita lääkkeitä:

- rifampisiini, neomysiini tai muut infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (**antibiootit**)
- mäkikuisma, joka on **masennukseen** käytettävä rohdosvalmiste
- fenytoiini, karbamatsepiini tai fenobarbitaali, joita käytetään mm. **epilepsian hoitoon**
- deksametasoni, joka on **kortikosteroidi**, jota käytetään eri tautien hoitoon
- varfariini tai fenprokumoni, jotka ovat antikoagulantteja ja joita käytetään **veren hyytymistä estävinä lääkkeinä**
- doksorubisiini, kapesitabiini, dosetakseli, paklitakseli ja irinotekaani, jotka ovat **syöpälääkkeitä**
- digoksiini, jota käytetään lievän tai keskivaikean **sydämen vajaatoiminnan** hoitoon.

Raskaus ja imetys

Vältä raskaaksi tulemista Sorafenib Accord -hoidon aikana. Jos sinun on mahdollista tulla raskaaksi, käytä riittävän tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana. Jos tulet raskaaksi Sorafenib Accord -hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille. Hän arvioi onko hoitoa syytä jatkaa.

Älä imetä lasta Sorafenib Accord -hoidon aikana, sillä tämä lääke voi vaikuttaa lapsesi kasvuun ja kehitykseen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mikään ei viittaa siihen, että Sorafenib Accord -valmiste vaikuttaisi kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Sorafenib Accord sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Sorafenib Accord -valmistetta otetaan

Suositteltu annos Sorafenib Accord valmistetta aikuisille on kaksi 200 mg:n tablettia kahdesti vuorokaudessa.

Tämä vastaa 800 mg:n vuorokausiannosta eli 4 tablettia vuorokaudessa.

Nielaise Sorafenib Accord -tabletit yhdessä vesilasillisen kanssa joko ilman ruokaa tai korkeintaan kohtalaisesti rasvaa sisältävän aterian kanssa. Älä ota tätä lääkettä runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, koska tämä voi heikentää Sorafenib Accord -valmisteen tehoa. Jos aiot nauttia runsaasti rasvaa sisältävän aterian, ota tabletit viimeistään 1 tunti ennen ateriaa tai aikaisintaan 2 tuntia aterian jälkeen.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

On tärkeää, että otat tämän lääkkeen suunnilleen samaan aikaan joka päivä, jotta veressä olevan lääkkeen määrä pysyy vakaana.

Yleensä hoitoa tällä lääkkeellä jatketaan niin kauan kuin siitä on sinulle kliinistä hyötyä ja haittavaikutukset ovat hyväksyttäviä.

Jos otat enemmän Sorafenib Accord -valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro heti lääkärille jos sinä (tai joku muu) on ottanut enemmän lääkettä kuin on määrätty. Liian suuri annos Sorafenib Accord -valmistetta aiheuttaa sen, että haittavaikutuksia voi tulla helpommin tai että ne voivat olla tavallista vakavampia. Tämä koskee erityisesti ripulia ja ihomuutoksia. Voi olla, että lääkäri määrää tämän lääkityksen lopetettavaksi.

Jos unohtat ottaa Sorafenib Accord -valmistetta

Jos olet unohtanut annoksen, ota se heti kun huomaat tämän. Jos kuitenkin seuraavaan annokseen on vain lyhyt aika, jätä unohtunut annos väliin ja jatka lääkkeen käyttöä tavalliseen tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämä lääke saattaa myös vaikuttaa joidenkin verikokeiden tuloksiin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset: (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 käyttäjällä 10:stä)

- ripuli
- pahoinvointi (*kuvotus*)
- heikkouden tai väsymyksen tunne (*uupumus*)
- kipu (mukaan lukien kipu suussa tai vatsassa, päänsärky, luusärky, kipu kasvaimessa)
- hiustenlähtö (*alopesia*)
- kuumottavat tai kivulloiset kämmenet tai jalkapohjat (*kämmenien ja jalkapohjien ihoreaktio*)
- kutina tai ihottuma
- oksentelu
- verenvuoto (myös aivojen, suolenseinämän ja hengitysteiden verenvuoto)
- korkea verenpaine tai verenpaineen nousu (*hypertensio*)
- infektiot
- ruokahaluttomuus (*anoreksia*)
- ummetus
- nivelkipu (*artralgia*)
- kuume
- painon lasku
- kuiva iho

Yleiset haittavaikutukset: (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- flunssankaltaiset oireet
- ruoansulatusvaivat (*dyspepsia*)
- nielemisvaikeus (*dysfagia*)
- tulehtunut tai kuiva suu, kielen kipu (*stomatiitti ja limakalvotulehdus*)
- veren alhainen kalsiumpitoisuus (*hypokalsemia*)
- veren alhainen kaliumpitoisuus (*hypokalemia*)
- matala verensokeripitoisuus (*hypoglykemia*)
- lihaskipu (*myalgia*)
- sormien ja varpaiden tuntohäiriöt, mukaan lukien pistely ja puutuminen (*perifeerinen sensorinen neuropatia*)
- masennus
- erektiovaikeudet (*impotenssi*)
- äänen muutokset (*dysfonia*)
- akne
- kesivä iho, joka on tulehtunut, kuiva tai hilseilevä (*dermatiitti, ihon deskvamaatio*)
- sydämen vajaatoiminta
- sydänkohtaus (*sydäninfarkti*) tai rintakipu
- tinnitus (korvien soiminen)
- munuaisten vajaatoiminta
- virtsan poikkeavan suuret proteiinimäärät (*valkuaisvirtsaisuus eli proteinuria*)
- yleinen heikkous tai voimattomuus (*astenia*)
- valkosolujen määrän väheneminen (*leukosytopenia ja neutropenia*)
- punasolujen määrän väheneminen (*anemia*)
- verihiuteleiden vähäinen määrä (*trombosytopenia*)
- karvatuppitulehdus (*follikuliitti*)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (*hypotyroidismi*)
- alhainen natriumin määrä veressä (*hyponatremia*)
- makuhäiriö (*dysgeusia*)
- kasvojen ja usein myös kehon muiden osien punoitus
- nuha (*rinorrea*)
- närästys (*ruokatorven refluksisairaus*)
- ihosyöpä (*keratoakantooma / ihon okasolusyöpä*)
- ihon uloimman kerroksen paksuntuneisuus (*hyperkeratoosi*)
- äkillinen, tahtomaton lihaskouristus (*spasmi*)

Melko harvinaiset hättävähäikutukset: (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- mahalaukun limakalvon tulehdus (*gastriitti*)
- vatsakipu, jonka syynä on haimatulehdus, sappirakon tai sappitiehyiden tulehdus
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus, jonka syynä on korkea sappiväriaineiden pitoisuus veressä (*hyperbilirubinemia*)
- allergistyyppiset reaktiot (mukaan lukien allerginen ihottuma ja nokkosrokko)
- kuivuminen
- rintojen suureneminen (*gynekomastia*)
- hengitysvaikeudet (*keuhkosairaus*)
- ihottuma
- kilpirauhasen liikatoiminta (*hypertyreoidismi*)
- monimuotoinen punavihoittuma (*erythema multiforme*)
- poikkeuksellisen korkea verenpaine
- reiät suolen seinämässä (*ruoansulatuskanavan perforaatio*)
- aivojen takaosan korjautuva turvotus, johon voi liittyä päänsärkyä, tajunnantilan muutoksia, kohtauksia ja näköoireita, kuten sokeutumista (*posteriorinen reversiibeli leukoencefalopatia, RPLE*)
- äkillinen, vakava allerginen reaktio (*anafylaktinen reaktio*)

Harvinaiset hättävähäikutukset: (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1000:sta)

- allerginen reaktio, johon liittyy ihon turpoaminen (esim. kasvojen, kielen), joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia (*angioedeema*)
- sydämen rytmihäiriö (*QT-ajan piteneminen*)
- tulehdus maksassa, mikä voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, vatsan alueen kipua ja keltaisuutta (*lääkkeen indusoima hepatiitti*)
- auringonpolttaman kaltainen ihottuma, joka voi ilmaantua aiemmin sädehoidolle altistuneella iholla ja joka voi olla vakava (*sädehoidolle altistuneen ihon dermatiitti*)
- vakavat ihon ja/tai limakalvojen reaktiot, joihin saattaa liittyä kivuliaita rakkuloita ja kuumetta, mukaan lukien ihon laaja hilseily (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)
- lihasvaurio, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan (*rabdomyolyysi*)
- munuaisvaurio, jonka vuoksi munuaiset läpäisevät suuria määriä proteiinia (*nefrootinen oireyhtymä*)
- ihon verisuonten tulehdus, joka voi aiheuttaa ihottuman (*leukosytoklastinen vaskuliitti*)

Tuntemattomat hättävähäikutukset: (saatavilla oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- aivojen toiminnan heikentyminen, johon voi liittyä esim. uneliaisuutta, muutoksia käyttäytymisessä tai sekavuutta (*enkefalopatia*)
- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (*aneurysmat ja valtimon dissekaatiot*)
- pahoinvointi, hengenahdistus, epäsäännöllinen syke, lihaskouristukset, kohtaukset, virtsan samentuminen ja väsymys (*tuumorilyysioireyhtymä (TLS)*) (ks. kohta 2).

Hättävähäikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävähäikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävähäikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävähäikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävähäikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Sorafenib Accord -valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja jokaisessa läpipainoliuskassa mainitun **viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen**. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sorafenib Accord sisältää

- **Vaikuttava** aine on sorafenibi. Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sorafenibia (tosylaattina).
- **Muut** aineet ovat:
Tabletin ydin: kroskarmelloosinatrium, selluloosa, mikrokiteinen, hypromelloosi, natriumlauryylisulfaatti, magnesiumstearaatti. Ks. kohta 2 ”Sorafenib Accord sisältää natriumia”.
Tabletin päällyste: hypromelloosi (E464), makrogoli (E1521), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Sorafenib Accord 200 mg -tabletit ovat punaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia, viistoreunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja (halkaisija 12,0 mm), joiden toisella puolella on merkintä ”H1” ja joiden toinen puoli on tyhjä.

Kotelo, jossa on 112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa alumiini-alumiiniläpipainopakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 74 88 821

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<http://www.ema.europa.eu>.