

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Sorafenib Pharmascience 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg sorafeniba (v obliki sorafenibijevega tosilata). Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rdečerjave, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjenim znakom "200" na eni strani in brez oznake na drugi strani. Tablete so premera $12.0\text{ mm} \pm 5\%$.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom jetrnih celic

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

Karcinom ledvičnih celic

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

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

Zdravljenje traja tako dolgo, dokler je opažena njegova klinična korist oziroma dokler se ne pojavijo nesprejemljivi neželeni učinki.

Prilagajanje odmerjanja

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

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

Pediatrična populacija

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

Starejša populacija

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

Okvara ledvic

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

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

Okvara jeter

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Priporočljivo je, da se sorafenib jemlje brez ali z manjšo količino hrane oziroma zmerno mastnim obrokom hrane. Če namerava bolnik zaužiti mastno hrano, mora zdravilo vzeti najmanj eno uro pred obrokom ali dve uri po njem. Tablete je treba zaužiti z vodo (kozarec vode).

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Toksičnost za kožo

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

Hipertenzija

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

Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba inhibitorjev poti vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGF - *Vascular endothelial growth*) pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo sorafeniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Hipoglikemija

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

Krvavitve

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

Srčna ishemija in/ali infarkt

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

Podaljšanje intervala QT

Sorafenib podaljša interval QT/QTc (glejte poglavje 5.1), kar lahko zveča tveganje za pojav ventrikularnih aritmij. Pri uporabi sorafeniba je potrebna previdnost pri bolnikih, ki imajo ali pri katerih se lahko podaljša interval QTc, kot npr. pri bolnikih s prirojenim sindromom dolgega intervala QT, bolnikih zdravljenih z velikimi skupnimi odmerki antraciklinskih antibiotikov, bolnikih, ki jemljejo določene antiaritmike ali druga zdravila, ki podaljšajo interval QT in bolnikih z motnjami elektrolitskega ravnovesja kot so hipokaliemija, hipokalcemija ali hipomagneziemija. Kadar se sorafenib uporablja pri teh bolnikih, je treba med zdravljenjem redno spremljati elektrokardiogram in vrednosti elektrolitov (magnezij, kalij, kalcij).

Gastrointestinalna perforacija

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

Okvara jeter

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

Sočasna uporaba varfarina

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

Zapleti pri celjenju ran

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

Starejša populacija

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

Medsebojno delovanje zdravil

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

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

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

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

Za bolezen specifična opozorila

Karcinom ledvičnih celic

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

Sindrom tumorske lize

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

Informacije o pomožnih snoveh

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Induktorji presnovnih encimov

Uporaba rifampicina pet dni pred uporabo enkratnega odmerka sorafeniba zmanjša AUC sorafeniba v

povprečju za 37 %. Drugi induktorji aktivnosti encima citokroma CYP3A4 in/ali glukuronidacije (npr. *Hypericum perforatum*, znana tudi kot šentjanževka, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in deksametazon), lahko zvečajo presnovo sorafeniba in tako zmanjšajo njegovo koncentracijo.

Inhibitorji CYP3A4

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

Substrati CYP2B6, CYP2C8 in CYP2C9

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

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

Substrati CYP3A4, CYP2D6 in CYP2C19

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

Substrati UGT1A1 in UGT1A9

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

In vitro študije indukcije CYP encimov

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

P-gp substrati

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

Sočasno jemanje z drugimi učinkovinami z delovanjem na novotvorbe

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

Paklitaksel in karboplatin

- Uporaba paklitaksela (odmerek 225 mg/m²) in karboplatina (AUC = 6) s sorafenibom (odmerek ≤ 400 mg dvakrat na dan), s 3-dnevnimi prekinitvami v odmerjanju sorafeniba (dva dni pred in na dan aplikacije kombinacije paklitaksela in karboplatina), ni pokazala pomembnega vpliva na farmakokinetiko paklitaksela.
- Sočasna uporaba paklitaksela (odmerek 225 mg/m², enkrat na vsake tri tedne) in karboplatina

(AUC = 6) s sorafenibom (odmerek 400 mg dvakrat na dan, brez prekinitev v odmerjanju sorafeniba) zveča izpostavljenost sorafenibu za 47 %, paklitakselu za 29 % in 6-OH paklitakselu za 50 %. Na farmakokinetiko karboplatina ne vpliva.

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

Kapecitabin

Sočasna uporaba kapecitabina (odmerek 750 mg/m² – 1050 mg/m² dvakrat na dan, 1 – 14 dni vsakih 21 dni) s sorafenibom (odmerek 200 mg ali 400 mg dvakrat na dan, kontinuirana neprekinjena uporaba) ne kaže pomembne spremembe v izpostavljenosti sorafenibu, ampak 15 – 50 % zvečanje izpostavljenosti kapecitabinu in 0 – 52 % zvečanje izpostavljenosti 5-FU. Klinična pomembnost tega majhnega do zmerne zvečanja izpostavljenosti kapecitabinu in 5-FU, pri sočasni uporabi s sorafenibom, ni znana.

Doksorubicin in irinotekan

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

Docetaksel

Sočasna uporaba docetaksela (odmerek 75 mg/m² ali 100 mg/m² v enkratnem odmerku vsakih 21 dni) in sorafeniba (odmerek 200 mg dvakrat na dan ali 400 mg dvakrat na dan od 2. do 19. dne enaindvajset dnevnega ciklusa s tridnevnimi prekinitvami pred uporabo docetaksela) zveča AUC docetaksela za 36 - 80 % in njegov C_{max} za 16 - 32 %. Pri sočasni uporabi sorafeniba in docetaksela je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Neomicin

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijsko

metodo.

Dojenje

Ni znano, ali se sorafenib izloča v materino mleko. Pri živalih so se sorafenib in/ali njegovi presnovki

izločali v mleko. Ker lahko sorafenib škoduje rasti in razvoju otroka (glejte poglavje 5.3), ženske med zdravljenjem s sorafenibom ne smejo dojiti.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

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

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

Neželeni učinki, ki so se pojavili v več kliničnih preskušanjih ali v obdobju trženja, so naštet v spodnji preglednici 1 po organskih sistemih (po klasifikaciji MedDRA) in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe	folikulitis			
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	limfopenija	levkopenija, nevtropenija, anemija, trombocitopenija			

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostno
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije (tudi kožne reakcije in koprivnica), anafilaktična reakcija	angioedem	
Bolezni endokrinega sistema		hipotiroidizem	hipertiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija, hipofosfatemija	hipokalcemija, hipokaliemija, hiponatriemija	dehidracija		sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje		depresija			
Bolezni živčevja		periferna senzorna nevropatija, disgevizija	reverzibilna posteriorna levkoencefalopatija *		encefalopatija°
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		zvenenje v ušesih			
Srčne bolezni		kongestivno srčno popuščanje*, srčna ishemija in infarkt*		podaljšanje intervala QT	
Žilne bolezni	krvavitev (vključno s krvavitvami v prebavilih* in dihalih* ter možganske krvavitve*) hipertenzija	pordevanje	hipertenzivne krize*		anevrizme in disekcije arterij
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		rinoreja, disfonija	intersticijski pljučni bolezni podobna stanja* (pljučnica, pljučnica zaradi obsevanja, akutna dihalna stiska, itd.)		
Bolezni prebavil	driska, navzea, bruhanje, zaprtje	stomatitis (suha usta in glosodinija), dispepsija, disfagija, gastroezofagealni refluks	vnetje trebušne slinavke, gastritis, gastrointestinalne perforacije*		

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

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

** Kožne reakcije na dlane in podplati ustrezajo sindromu palmarno-plantarne eritrodisestezije po klasifikaciji MedDRA.

° O primerih so poročali v obdobju trženja zdravila.

Dodatni podatki o izbranih neželenih učinkih

Kongestivno srčno popuščanje

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

Dodatne informacije o posebnih skupinah bolnikov

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

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

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

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

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

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

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

% in 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Poročil o hipokaliemiji 4. stopnje po CTCAE ni bilo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druge učinkovine z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz, oznaka ATC: L01EX02

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

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost

Klinično varnost in učinkovitost sorafeniba so preučevali pri bolnikih s karcinomom jetrnih celic, in pri bolnikih z napredujočim karcinomom ledvičnih celic.

Karcinom jetrnih celic

Študija 3 (študija 100554) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija III. faze pri 602 bolnikih s karcinomom jetrnih celic. Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med skupino bolnikov, ki so se zdravila s sorafenibom in skupino bolnikov, ki so prejeli placebo primerljive glede na stanje po ECOG

(stanje 0: 54 % v primerjavi s 54 %; stanje 1: 38 % v primerjavi z 39 %; stanje 2: 8 % v primerjavi s 7 %), stadij TNM (stadij I: < 1 % v primerjavi z < 1 %; stadij II: 10,4 % v primerjavi z 8,3 %; stadij III: 37,8 % v primerjavi s 43,6 %; stadij IV: 50,8 % v primerjavi s 46,9 %) in stadij BCLC (stadij B: 18,1 % v primerjavi s 16,8 %; stadij C: 81,6 % v primerjavi s 83,2 %; stadij D: < 1 % v primerjavi z 0 %).

Študija je bila ustavljena po načrtovani vmesni analizi celokupnega preživetja, ker je bila presežena vnaprej določena meja učinkovitosti. Kar zadeva celokupno preživetje, je analiza pokazala statistično značilno prednost sorafeniba pred placebom (razmerje ogroženosti: 0,69, $p = 0,00058$, glejte preglednico 2).

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

Preglednica 2: Izsledki o učinkovitosti iz študije 3 (študija 100554) pri karcinomu jetrnih celic

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

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

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

** neodvisna ocena radioloških posnetkov

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

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

Karcinom ledvičnih celic

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

Študija 1 (študija 11213) je bila multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija III. faze, v katero so bili vključeni 903 bolniki. Vključeni so bili samo bolniki s svetloceličnim karcinomom ledvičnih celic in z majhnim ali zmernim tveganjem po kriterijih MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Primarna cilja študije sta bila celokupno preživetje in preživetje brez napredovanja bolezni – angl. PFS (*Progression-free Survival*). Približno polovica bolnikov je imela oceno stanja zmogljivosti po ECOG 0 in polovica jih je bila po kriterijih MSKCC razvrščena v prognostično skupino z majhnim tveganjem.

PFS je bilo ovrednoteno s slepo neodvisno oceno radioloških posnetkov po kriterijih RECIST.

Analiza PFS je bila pri 769 bolnikih izvedena po 342 dogodkih. Mediana PFS je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s sorafenibom 167 dni in pri tistih, ki so prejeli placebo 84 dni (RO = 0,44; 95-% IZ: 0,35 – 0,55; $p < 0,000001$). Starost, prognoza po kriterijih MSKCC, ECOG PS in predhodno

zdravljenje niso vplivali na terapevtski učinek.

Vmesna analiza (druga vmesna analiza) celokupnega preživetja je bila pri 903 bolnikih izvedena po 367 smrtnih dogodkih. Nominalna alfa vrednost te analize je bila 0,0094. Mediana preživetja je bila 19,3 mesecev pri bolnikih, ki so se zdravili s sorafenibom, in 15,9 mesecev pri tistih, ki so prejeli placebo (RO = 0,077; 95-% IZ: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). V tem času je približno 200 bolnikov iz skupine bolnikov, ki so prejeli placebo, prešlo na zdravljenje s sorafenibom.

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

Podaljšanje intervala QT

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Srednja relativna biološka uporabnost tablet s sorafenibom je v primerjavi s peroralno raztopino 38- do 49-odstotna. Absolutna biološka uporabnost ni znana. Po peroralni uporabi je največja plazemska koncentracija sorafeniba dosežena v približno treh urah. Če je bil sorafenib zaužit hkrati z zelo mastno hrano, je bila njegova absorpcija v primerjavi s tisto po zaužitju na tešče manjša za 30 %. Pri odmerkih več kot 400 mg dvakrat na dan, se povprečna C_{max} in AUC nista zvečali sorazmerno z odmerki. *In vitro* se na humane plazemske beljakovine veže 99,5 % sorafeniba.

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

Biotransformacija in izločanje

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

V stanju dinamičnega ravnovesja kroži v plazmi približno 70 do 85 % presnovkov sorafeniba. Odkrili so osem presnovkov, pet od njih v plazmi. *In vitro* sta si učinka glavnega presnovka sorafeniba v

plazmi, piridin N-oksida in sorafeniba, podobna. V stanju dinamičnega ravnovesja ta presnovek predstavlja približno 9 do 16 % presnovkov v krvnem obtoku.

Po peroralnem zaužitju odmerka 100 mg raztopine sorafeniba so po 14 dneh zbrali 96 % odmerka; 77 % se ga

je izločilo z blatom, 19 % pa s sečem v obliki glukuronidnih presnovkov. Nespremenjeni sorafenib, tj. 51 % odmerka, so odkrili v blatu, ne pa tudi v urinu, kar kaže na to, da nespremenjena učinkovina, ki se izloča z žolčem, morda prispeva k celokupnemu izločanju sorafeniba.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

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

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih študij sorafeniba pri otrocih niso izvedli.

Rasa

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil sorafeniba so ocenjevali pri miših, podganah, psih in kuncih.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so odkrili spremembe (degeneracije in regeneracije) v različnih organih, kadar je bila izpostavljenost manjša od pričakovane klinične izpostavljenosti (glede na AUC).

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

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

mutagenost. Poleg tega je v skupini standardnih genotoksičnih študij sorafenib vključeval 0,34 % PAPE.

Študij kancerogenega potenciala sorafeniba niso izvedli.

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

hipromeloza 2910 (E 464)
natrijev karmelozat, premreženi (E 468)
celuloza, mikrokristalna (E 460)
magnezijev stearat (E 470b)
natrijev lavrilsulfat (E 514)

Obloga tablete:

hipromeloza 2910 (E 464)
titanov dioksid (E 171)
makrogol (E 1521)
rdeči železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Aluminijev-OPA/Alu/PVC pretisni omot:

3 leta

Aluminijev-PVC/PE/PVDC pretisni omot:

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Aluminijev-OPA/Alu/PVC pretisni omot:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Aluminijev-PVC/PE/PVDC pretisni omot:

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

28, 56, 112 filmsko obloženih tablet v Aluminij-PVC/PE/PVDC pretisnih omotih.
56 x 1, 112 x 1 filmsko obloženih tablet v Aluminij-PVC/PE/PVDC perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki.
60 filmsko obloženih tablet v Aluminij-OPA/Alu/PVC pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmascience International Ltd
Lampousas 1,
1095 Nicosia
Ciper

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/21/02819/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 5. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 5. 2022