

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sorafenib STADA, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg sorafenibu (w postaci tozylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Owalne tabletki powlekane w kolorze białym do złamanej bieli z linią podziału po jednej stronie i płaskie po drugiej o wymiarach 20,1 mm x 10,1 mm ± 5%.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak wątrobowokomórkowy

Sorafenib STADA jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (patrz punkt 5.1).

Rak nerkowokomórkowy

Sorafenib STADA jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Sorafenib STADA powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Sorafenib STADA u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (1 tabletki po 400 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).

Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Dostosowanie dawkowania

Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu.

Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Sorafenib STADA należy zmniejszyć do 400 mg sorafenibu raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sorafenib STADA u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).

Niewydolność nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania (patrz punkt 5.2).

Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się, aby tabletki Sorafenib STADA przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Sorafenib STADA należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół rozpadu guza (TLS)

U pacjentów leczonych sorafenibem w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu notowano przypadki TLS, niekiedy prowadzące do zgonu. Czynniki ryzyka TLS obejmują duże obciążenie nowotworowe, występującą wcześniej przewlekłą niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów takich należy uważnie obserwować i niezwłocznie wdrożyć leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi, a także rozważyć profilaktyczne stosowanie nawodnienia.

Toksyczność dermatologiczna

Zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywoływanych przez sorafenib. Nasilenie wysypki i zespołu dłoniowo-podeszwowego przyjmuje zwykle stopień 1 i 2 wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria), a objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia sorafenibem. W leczeniu objawów toksyczności skórnej można zastosować leki miejscowe, aby zmniejszyć objawy, czasowo przerwać leczenie sorafenibem i (lub) zmodyfikować jego dawkowanie, a w ciężkich lub utrzymujących się zmianach całkowicie zaprzestać stosowania sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Nadciśnienie tętnicze

U chorych leczonych sorafenibem zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zwykle było to nadciśnienie łagodne lub umiarkowane, rozwijało się w początkowym okresie leczenia

oraz poddawało się kontroli po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia leczyć, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Sorafenib STADA należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Hipoglikemia

Podczas leczenia sorafenibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach klinicznie objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku wystąpienia objawowej hipoglikemii, należy czasowo przerwać leczenie sorafenibem. Należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, aby ocenić, czy konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Krwotok

W następstwie podawania sorafenibu może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą (badanie 1, patrz punkt 5.1), częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem była wyższa w grupie przyjmującej sorafenib (4,9 %) w porównaniu do grupy placebo (0,4 %). W badaniu 3 (patrz punkt 5.1) częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem wynosiła 2,7% w grupie przyjmującej sorafenib w porównaniu z 1,3 % w grupie placebo. Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przebyłym zawałem serca byli wykluczeni z tych badań. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie sorafenibu u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Wykazano, że sorafenib wydłuża odstęp QT/QTc (patrz punkt 5.1), co może prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odstępu QTc, takich jak pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. Podczas stosowania sorafenibu u takich pacjentów, w trakcie leczenia, należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów (magnez, potas, wapń).

Perforacja przewodu pokarmowego

Perforacja przewodu pokarmowego to działanie niepożądane występujące niezbyt często, zgłaszane było u mniej niż 1 % pacjentów stosujących sorafenib. W niektórych przypadkach nie było to związane z jawnym guzem jamy brzusznej. Stosowanie sorafenibu należy przerwać (patrz punkt 4.8).

Niewydolność wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne podawanie warfaryny

U niektórych chorych leczonych sorafenibem, którzy przyjmowali jednocześnie warfarynę, opisywano rzadko występujące krwawienia lub podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. International Normalised Ratio). Pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę lub fenpropakumon należy obserwować w kierunku zmian czasu protrombinowego i INR oraz klinicznie jawnych epizodów krwawienia (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Powikłania gojenia się ran

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia sorafenibem. Ograniczone doświadczenie kliniczne służące określeniu czasu ponownego rozpoczęcia podawania sorafenibu chorym po dużym zabiegu chirurgicznym sprawia, że decyzję o przywróceniu leczenia sorafenibem po dużym zabiegu chirurgicznym należy oprzeć na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia rany.

Osoby w podeszłym wieku

Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.

Interakcje lekowe

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi/eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) lub UGT1A9 (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków, które mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszenia biodostępności sorafenibu (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu.

U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, leczonych sorafenibem w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny obserwowano wyższą śmiertelność. W dwóch randomizowanych badaniach z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczonych sorafenibem oraz paklitakselem + karboplatiną, HR dla przeżycia całkowitego wynosił 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a z gemcytabiną + cisplatiną wynosił 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Żadna z przyczyn zgonów nie jest dominująca, ale obserwowano większe odsetki niewydolności oddechowej, krwotoków i zakażeń u pacjentów leczonych sorafenibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Ostrzeżenia dotyczące poszczególnych chorób

Rak nerkowokomórkowy

Pacjenci z grupy dużego ryzyka, według MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nie byli włączani do badań klinicznych III fazy obejmujących chorych z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1, badanie 1) i nie oceniano dla nich stosunku korzyści do ryzyka.

Informacja o substancjach pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje indukujące aktywność enzymów

Podawanie ryfampicyny przez 5 dni poprzedzających podanie pojedynczej dawki sorafenibu powodowało średnie obniżenie jego AUC o 37 %. Inne substancje indukujące aktywność enzymów CYP3A4 i (lub) enzymów powodujących glukuronidację (np. *Hypericum perforatum* – ziele dziurawca, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i deksametazon) mogą również nasilać metabolizm sorafenibu a tym samym zmniejszać jego stężenie.

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, podawany raz na dobę przez 7 dni zdrowym ochotnikom płci męskiej nie zmieniał średniego stężenia sorafenibu, wyrażonego wartością pola pod krzywą (AUC, ang. *area under curve*) po jednorazowym podaniu 50 mg sorafenibu. Z danych tych wynika, że istotne klinicznie farmakokinetyczne interakcje sorafenibu z inhibitorami CYP3A4 są mało prawdopodobne.

Substraty CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9

Sorafenib z podobną siłą hamował CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C9 *in vitro*. Jednakże, w klinicznych badaniach farmakokinetycznych, jednoczesne stosowanie sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę wraz z cyklofosfamidem, substratem CYP2B6, lub paklitakselem, substratem CYP2C8, nie wykazywało znaczącego klinicznie efektu hamowania tych izoenzymów. Z danych tych wynika, że sorafenib w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę może nie być inhibitorem ani CYP2B6, ani CYP2C8 *in vivo*. Ponadto, jednoczesne leczenie sorafenibem i warfaryną, substratem CYP2C9, nie spowodowało zmian wskaźnika PT-INR w porównaniu z placebo. Dlatego też można się spodziewać, że ryzyko znaczącego klinicznie zahamowania CYP2C9 *in vivo* przez sorafenib także będzie małe. Jednak u pacjentów przyjmujących warfarynę lub fenpropakumon należy regularnie sprawdzać wartość wskaźnika INR (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19

Jednoczesne podawanie sorafenibu z midazolamem, dekstrometorfanem lub omeprazolem, będącymi odpowiednio substratami cytochromów CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19, nie zmieniło ekspozycji na wymienione leki. Wskazuje to, że sorafenib nie jest ani inhibitorem ani induktorem wymienionych izoenzymów cytochromu P450. Istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne sorafenibu z substratami wymienionych enzymów są, zatem mało prawdopodobne.

Substraty UGT1A1 i UGT1A9

Sorafenib hamował glukuronidację poprzez UGT1A1 i UGT1A9 *in vitro*. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Badania indukcji enzymu CYP *in vitro*

Aktywność CYP1A2 i CYP3A4 nie ulegała zmianie po dodawaniu sorafenibu do hodowli ludzkich hepatocytów co wskazuje, że indukowanie CYP1A2 i CYP3A4 przez sorafenib jest mało prawdopodobne.

Substraty P-gp

Wykazano, że sorafenib hamuje białko nośnikowe p-glikoproteinę (P-gp) *in vitro*. Po jednoczesnym podaniu sorafenibu i substratów P-gp, takich jak digoksyna, nie można wykluczyć wzrostu ich stężeń w osoczu.

Skojarzone podawanie z innymi lekami przeciwnowotworowymi

W ramach badań klinicznych sorafenib podawano z szeregiem różnych innych leków przeciwnowotworowych stosowanych w ogólnie przyjętych schematach dawkowania, w tym z gemcytabiną, cisplatyną, oksaliplatyną, paklitaksel, karboplatyną, kapecytabiną, doksorubicyną, irynotekaniem, docetaksel i cyklofosfamidem. Sorafenib nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny, cisplatyny, karboplatyny, oksaliplatyny ani cyklofosfamidu.

Paklitaksel + karboplatyna

- Podawanie paklitakselu (225 mg/m^2) i karboplatyny ($\text{AUC} = 6$) z sorafenibem ($\leq 400 \text{ mg}$ dwa razy na dobę), z zachowaniem trzydniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed oraz w dniu podania paklitakselu + karboplatyny), nie powodowało znaczących skutków dla farmakokinetyki paklitakselu.
- Jednoczesne podawanie paklitakselu (225 mg/m^2 , raz na 3 tygodnie) i karboplatyny ($\text{AUC}=6$) z sorafenibem (400 mg dwa razy na dobę, bez przerwy w stosowaniu sorafenibu) powodowało 47% zwiększenie ekspozycji na sorafenib, 29% zwiększenie ekspozycji na paklitaksel oraz 50% zwiększenie ekspozycji na 6-OH paklitaksel. Farmakokinetyka karboplatyny pozostawała bez zmian.

Dane te wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki, kiedy paklitaksel i karboplatyna są podawane jednocześnie z sorafenibem z zachowaniem 3-dniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed i w dniu podania paklitakselu + karboplatyny). Znaczenie kliniczne zwiększenia ekspozycji na sorafenib i paklitaksel, z jednoczesnym podawaniem sorafenibu bez zastosowania przerwy w podawaniu tego leku, nie jest znane.

Kapecytabina

Podawanie kapecytabiny ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ dwa razy na dobę, w dniach 1-14 co 21 dni) oraz sorafenibu (200 lub 400 mg dwa razy na dobę, podawanie ciągle nieprzerywane) nie powodowało znaczących zmian ekspozycji na sorafenib, lecz powodowało 15-50% zwiększenie ekspozycji na kapecytabinę oraz 0-52% zwiększenie ekspozycji na 5-FU. Kliniczne znaczenie tych niewielkich do umiarkowanych wzrostów ekspozycji na kapecytabinę i 5-FU podczas jednoczesnego podawania sorafenibu nie jest znane.

Doksorubicyna + irynotekan

Jednoczesne podawanie sorafenibu z doksorubicyną powodowało zwiększenie jej AUC o 21 %. Sorafenib stosowany jednocześnie z irynotekaniem, którego aktywny metabolit SN-38 podlega dalszym przemianom w szlaku UGT1A1, powodował zwiększenie AUC SN-38 o 67 - 120 % i AUC irynotekanu o 26 - 42 %. Znaczenie kliniczne tych obserwacji pozostaje niewyjaśnione (patrz punkt 4.4).

Docetaksel

Jednoczesne podanie docetakselu (w jednorazowej dawce 75 lub 100 mg/m^2 pc. co 21 dni) i sorafenibu (w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub 400 mg dwa razy na dobę, codziennie od dnia 2 do 19 w 21-dniowym cyklu, z trzydniową przerwą w trakcie której podawano docetaksel) powodowało zwiększenie AUC docetakselu o 36 - 80 % oraz zwiększenie C_{max} docetakselu o 16 - 32 %. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem (patrz punkt 4.4).

Skojarzenie z innymi lekami

Neomycyna

Równoczesne podawanie neomycyny, leku przeciwbakteryjnego nie działającego ogólnoustrojowo, używanego w celu wyjałowienia przewodu pokarmowego, zakłóca krążenie jelitowo-wątrobowe sorafenibu (patrz punkt 5.2, Metabolizm i eliminacja), powodując zmniejszenie ekspozycji na sorafenib. U zdrowych ochotników poddanych 5-dniowemu leczeniu neomycyną średnia ekspozycja na sorafenib

zmniejszyła się o 54%. Wpływ innych antybiotyków nie był badany, ale będzie prawdopodobnie zależał od ich zdolności do zaburzania funkcji mikroorganizmów wytwarzających glukuronidazę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania sorafenibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). U szczurów wykazano, że sorafenib i jego metabolity przenikają przez łożysko i należy przyjąć, że sorafenib doprowadza do uszkodzenia płodu. Sorafenibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że istnieje wyraźna konieczność, po szczegółowym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sorafenib przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że sorafenib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Ponieważ sorafenib może zaburzać wzrost i rozwój niemowląt (patrz punkt 5.3), kobiety nie mogą karmić piersią podczas leczenia sorafenibem.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że sorafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i u kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie ma dowodów, że sorafenib wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół rękostopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, zestawiono poniżej w tabeli 1, według klasyfikacji układów i narządów (wg MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej kategorii o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Działania niepożądane stwierdzone podczas licznych badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie	zapalenie mieszków włosowych			
Zaburzenie krwi i	limfopenia	leukopenia			

układu chłonnego		neutropenia niedokrwistość małopłytkowość			
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka) reakcja anafilaktyczna	obrzęk naczyńioruchowy	
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy	nadczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt hipofosfatemia	hipokalcemia hipokaliemia hiponatremia hipoglikemia	odwodnienie		zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne		depresja			
Zaburzenia układu nerwowego		obwodowa neuropatia czuciowa zaburzenia smaku	odwracalna tylna leukoencefalopatia*		encefalopatia ^o
Zaburzenia ucha i błędnika		szумы uszne			
Zaburzenia serca		zastoinowa niewydolność serca* niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał*		wydłużenie odstępu QT	
Zaburzenia naczyniowe	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*) nadciśnienie tętnicze	nagle zacerwienie	przełom nadciśnieniowy*		tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		wyciek z nosa dysfonia	zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc* (nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromienianiem, ostra niewydolność oddechowa, itp.)		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka nudności wymioty zaparcie	zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka) dyspepsja dysfagia choroba refluksowa przełyku	zapalenie trzustki zapalenie błony śluzowej żołądka perforacja przewodu pokarmowego*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hiperbilirubinemia i żółtaczka zapalenie pęcherzyka żółciowego zapalenie dróg żółciowych	zapalenie wątroby wywołane lekiem*	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	suchość skóry wysypka łysienie zespół rękostopa** rumień świąd	rogowiak kolczystokomórkowy / rak płaskokomórkowy skóry złuszczające zapalenie skóry trądzik łuszczenie się skóry hiperkeratoza	wyprysk rumień wielopostaciowy	zapalenie skóry wywołane wcześniejszym napromienianiem zespół <i>Stevensa-Johnsona</i> leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych toksyczna nekroliza naskórka*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	ból mięśniowy skurcze mięśni		rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		niewydolność nerek białkomocz		zespół nerczycowy	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia erekcji	ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy) gorączka	astenia zespół grypopodobny zapalenie błon śluzowych			
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy	przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz	przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi nieprawidłowe wartości INR nieprawidłowy poziom protrombiny		

* Działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Te działania są niezbyt częste lub występują jeszcze rzadziej niż rzadko.

** Zespół rękostopa odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA

° Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu.

Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych sponsorowanych przez podmiot zgłoszono jako działanie niepożądane występowanie zastoinowej niewydolności serca u 1,9% pacjentów leczonych sorafenibem (n= 2276). W badaniu o numerze protokołu 11213 (RCC – rak nerkowokomórkowy) zgłoszono występowanie zdarzeń niepożądanych potwierdzających zastoinową niewydolność serca u 1,7% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu o numerze protokołu 100554 (HCC – rak wątrobowokomórkowy) zdarzenie to zgłoszono u 0,99% osób leczonych sorafenibem oraz u 1,1% chorych otrzymujących placebo.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych pewne działania niepożądane leku, takie jak zespół rękostopa, biegunka, łysienie, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze, hipokalcemia i rogowiak kolczystokomórkowy/rak płaskokomórkowy skóry, występowały ze znacznie większą częstością u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy niż u pacjentów w badaniach raka nerkowokomórkowego i wątrobowokomórkowego.

Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych u pacjentów z HCC (badanie 3) i RCC (badanie 1)

Bardzo często opisywano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Podwyższona aktywność lipazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE wystąpiła u 11 % i 9 % chorych w grupie otrzymującej sorafenib odpowiednio w badaniu 1 (RCC) i w badaniu 3 (HCC), w porównaniu z 7% i 9% pacjentów w odpowiednich grupach placebo. Podwyższenie aktywności amylazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE opisywano u 1% i 2% chorych w grupie otrzymującej sorafenib odpowiednio w badaniu 1 i badaniu 3, w porównaniu z 3 % pacjentów w każdej grupie placebo. Klinicznie jawne zapalenie trzustki stwierdzono u 2 spośród 451 chorych leczonych sorafenibem (stopień 4 wg CTCAE) w badaniu 1, u 1 spośród 297 chorych leczonych w badaniu 3 (stopień 2 wg CTCAE) i u 1 z 451 (stopień 2 wg CTCAE) w grupie placebo w ramach badania 1.

Hipofosfatemia była bardzo często stwierdzana w badaniach laboratoryjnych i zaobserwowano ją u 45% i 35 % chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu z 12 % i 11 % w odpowiednich grupach placebo. Hipofosfatemia stopnia 3 wg CTCAE (1 - 2 mg/dl) w badaniu 1 wystąpiła u 13% leczonych sorafenibem i u 3 % pacjentów z grupy placebo, w badaniu 3 natomiast u 11% chorych leczonych sorafenibem i 2 % pacjentów z grupy placebo. W badaniu 1 nie obserwowano hipofosfatemii stopnia 4 wg CTCAE (< 1 mg/dl) ani w grupie otrzymującej sorafenib ani w grupie placebo, a w badaniu 3 odnotowano 1 przypadek w grupie placebo. Etiologia hipofosfatemii związanej ze stosowaniem sorafenibu jest nieznana.

Do nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, które występowały u ≥ 5 % chorych otrzymujących sorafenib należą limfopenia i neutropenia.

W badaniu 1 i badaniu 3 odnotowano hipokalcemię odpowiednio u 12% i 26,5% pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu z 7,5% i 14,8% pacjentów otrzymujących placebo. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło hipokalcemii małego stopnia (1 i 2 wg CTCAE). W badaniu 1 i badaniu 3 hipokalcemia stopnia 3 wg CTCAE (6,0 - 7,0 mg/dl) wystąpiła odpowiednio u 1,1% i 1,8% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,2% i 1,1% pacjentów otrzymujących placebo, a hipokalcemia stopnia 4 wg CTCAE (< 6,0 mg/dl) wystąpiła odpowiednio u 1,1% i 0,4% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,5% i 0% pacjentów otrzymujących placebo. Etiologia hipokalcemii związanej z sorafenibem nie jest znana.

W badaniach 1 i 3 zaobserwowano zmniejszone stężenie potasu odpowiednio u 5,4% i 9,5% pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu z 0,7% i 5,9% pacjentów otrzymujących placebo. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło hipokaliemii małego stopnia (1 wg CTCAE). W tych badaniach hipokaliemia stopnia 3 wg CTCAE wystąpiła u 1,1% i 0,4% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,2% i 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Nie zgłaszano hipokaliemii stopnia 4 wg CTCAE.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania sorafenibu. Najwyższa dawka sorafenibu oceniana klinicznie wynosiła 800 mg dwa razy na dobę. Zdarzenia niepożądane obserwowane po tej dawce obejmowały głównie biegunkę i zmiany skórne. W przypadku podejrzewania przedawkowania sorafenib należy odstawić i w razie potrzeby wdrożyć postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX02

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwingiogenne.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Skuteczność kliniczna

Kliniczne bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sorafenibu były badane u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC).

Rak wątrobowokomórkowy

Badanie 3 (badanie 100554) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniem III fazy i objęło 602 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowy stan zaawansowania choroby w grupie otrzymującej sorafenib i grupie placebo były porównywalne w zakresie klasyfikacji ECOG (stopień 0: 54 % vs. 54 %; stopień 1: 38 % vs. 39 %; stopień 2: 8 % vs. 7 %), klasyfikacji TNM (stopień I: < 1 % vs. < 1 %; stopień II: 10,4 % vs. 8,3 %; stopień III: 37,8 % vs. 43,6 %; stopień IV: 50,8 % vs. 46,9 %), oraz klasyfikacji BCLC (stopień B: 18,1 % vs. 16,8 %; stopień C: 81,6 % vs. 83,2 %; stopień D: < 1 % vs. 0 %).

Badanie zostało przerwane, gdy wyniki zaplanowanej pośredniej analizy OS przekroczyły założony próg skuteczności. Analiza OS wykazała statystycznie istotną korzyść dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (HR: 0,69; p = 0,00058, patrz Tabela 2).

Badanie dostarczyło ograniczonej liczby danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu B wg klasyfikacji Child-Pugh, tylko jeden pacjent z zaburzeniami wątroby w stopniu C wg klasyfikacji Child-Pugh brał udział w badaniu.

Tabela 2: Wyniki dotyczące skuteczności z badania 3 (badanie 100554), rak wątrobowokomórkowy

Ocena skuteczności	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-wartość	HR (95% CI)
Przeżycie całkowite (OS) [mediana, tygodnie (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Czas do progresji (TTP) [mediana, tygodnie (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI= przedział ufności, HR= współczynnik ryzyka (sorafenib wobec placebo)

*statystycznie istotny przy wartości p poniżej wcześniej określonej wartości granicznej O'Brien Fleming wynoszącej 0,0077

**niezależna ocena radiologiczna

W drugim międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (Badanie 4, 11849) oceniano kliniczną korzyść ze stosowania

sorafenibu u 226 pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym. Badanie to, przeprowadzone w Chinach, Korei i Tajwanie potwierdziło pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla sorafenibu (HR (OS): 0,68; $p = 0,01414$), który stwierdzono w Badaniu 3.

Analiza ryzyka w poszczególnych podgrupach w zależności od wcześniej określonych czynników stratyfikacji (wg. klasyfikacji ECOG, obecność lub brak makroskopowego naciekania naczyń krwionośnych i (lub) pozawątrobowy rozsiew choroby) dla obu badań - Badania 3 i 4 - wykazywała przewagę sorafenibu nad placebo we wszystkich podgrupach. Eksploracyjna analiza podgrup wskazywała na słabiej wyrażony efekt leczniczy u pacjentów z chorobą przerzutową w momencie włączenia do badania.

Rak nerkowokomórkowy

Bezpieczeństwo i skuteczność sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) oceniono w dwóch badaniach klinicznych:

Badanie 1 (badanie 11213) było wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie ślepą próbą kliniczną III fazy przeprowadzoną u 903 pacjentów. Włączono do niej wyłącznie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki oraz z małym i umiarkowanym ryzykiem wg MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival).

Okolo połowa chorych miała wartość 0 w skali wydolności ECOG, a połowa była w prognostycznej grupie o małym ryzyku wg MSKCC.

PFS oceniano z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST. Analizę PFS przeprowadzono przy 342 zdarzeniach końcowych dla 769 pacjentów. Mediana PFS wyniosła 167 dni dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej sorafenib w porównaniu do 84 dni w grupie przyjmującej placebo (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Wiek pacjentów, grupa prognostyczna w/g MSKCC, ECOG PS oraz wcześniejsze leczenie nie miały wpływu na wielkość końcowego efektu terapeutycznego sorafenibu.

Pośrednią analizę (drugą pośrednią analizę) przeżycia całkowitego przeprowadzono przy liczbie 367 zgonów, dla 903 pacjentów uczestniczących w badaniu. Nominalna wartość alfa dla tej analizy wyniosła 0,0094. Mediana przeżycia wyniosła 19,3 miesiąca dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu do 15,9 miesiąca dla pacjentów z grupy placebo (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). W momencie tej analizy okolo 200 pacjentów zostało przeniesionych z grupy placebo do grupy przyjmującej sorafenib.

Badanie 2 było próbą kliniczną II fazy u pacjentów z przerzutami nowotworów złośliwych, w tym raka nerki (RCC), w której zaprzestawano terapii. Pacjenci otrzymujący sorafenib, u których stan choroby był stabilny zostali losowo przydzieleni do grupy placebo lub grupy kontynuującej terapię produktem sorafenib. Przeżycie bez progresji choroby u pacjentów z RCC była znacząco dłuższa w grupie sorafenibu (163 dni) niż w grupie placebo (41 dni) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Wydłużenie odstępu QT

W klinicznym badaniu farmakologicznym, pomiary QT/QTc zostały zarejestrowane w punkcie początkowym (przed leczeniem) oraz po leczeniu u 31 pacjentów. Po 28-dniowym cyklu leczenia, w momencie, gdy stężenie sorafenibu było największe, QTcB był wydłużony o 4 ± 19 msek., a QTcF o 9 ± 18 msek., w porównaniu z placebo w punkcie początkowym. Podczas monitorowania EKG po leczeniu, u żadnego pacjenta nie wystąpiło QTcB lub QTcF >500 msek. (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadkach raka nerki i miedniczki nerkowej [z wyłączeniem nerczaka niedojrzałego (nefroblastoma), nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, guza mezoblastycznego nerki, raka rdzeniastego nerki oraz guza rabdoidalnego nerki] oraz w przypadkach raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych [z wyłączeniem wątrobiaka (hepatoblastoma)] i

zróznicowanego raka tarczycy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu tabletek sorafenibu średnia względna biodostępność wynosi 38 - 49 % w porównaniu z roztworem do podawania doustnego. Całkowita biodostępność nie jest znana. Po podaniu doustnym sorafenib osiąga najwyższe stężenia w osoczu po około 3 godzinach. Wchłanianie sorafenibu podanego wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem było o 30 % mniejsze w porównaniu do podania leku na czczo. Średnie wartości C_{max} i AUC zwiększały się mniej niż proporcjonalnie w dawkach większych niż 400 mg, podawanych dwa razy na dobę. Wiązanie sorafenibu z białkami ludzkiego osocza wynosi *in vitro* 99,5 %.

Wielokrotne podawanie sorafenibu przez 7 dni prowadziło do 2,5 do 7-krotnej kumulacji w porównaniu do podania pojedynczej dawki. Stężenie stacjonarne sorafenibu w osoczu uzyskuje się w ciągu 7 dni, a wskaźnik *peak to trough* dla średnich wartości stężeń jest mniejszy niż 2.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji sorafenibu wynosi w przybliżeniu 25 - 48 godzin. Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i ulega przemianom oksydacyjnym zależnym od CYP3A4 oraz przemianie do glukuronidów w wyniku działania UGT1A9. Sprzężony sorafenib może być rozszczepiony w przewodzie pokarmowym w wyniku działania bakteryjnej glukuronidazy, co umożliwia reabsorpcję niesprzężonej substancji czynnej. Wykazano, że jednoczesne podawanie neomycyny zakłóca ten proces, zmniejszając średnią biodostępność sorafenibu o 54%.

Sorafenib stanowi około 70 - 85 % krążących analizowanych substancji w osoczu w stanie stacjonarnym. Zidentyfikowano 8 metabolitów sorafenibu, spośród których 5 wykryto w osoczu. Głównym metabolitem sorafenibu krążącym w osoczu jest pirydyno-N-tlenek, wykazujący *in vitro* aktywność podobną do sorafenibu. Metabolit ten stanowi około 9 - 16 % krążących analizowanych substancji w stanie stacjonarnym.

Po doustnym podaniu 100 mg sorafenibu w postaci roztworu odzyskano 96 % tej dawki w ciągu 14 dni, przy czym 77 % dawki było wydalane z kałem i 19 % z moczem w postaci glukuronidów. Niezmieniony sorafenib, stanowiący 51 % podanej dawki, wykryto w kale, lecz nie w moczu co wskazuje, że wydalanie substancji czynnej z żółcią w stanie niezmienionym może odgrywać rolę w eliminacji sorafenibu.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Analiza danych demograficznych wskazuje, że nie ma zależności pomiędzy farmakokinetyką i wiekiem (do 65 lat), płcią lub masą ciała.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę sorafenibu u dzieci i młodzieży.

Rasa

Nie ma żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce między osobami rasy kaukaskiej i rasy azjatyckiej.

Niewydolność nerek

W czterech badaniach klinicznych I fazy ekspozycja na sorafenib w stanie stacjonarnym była podobna u chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu farmakologii klinicznej (pojedyncza dawka 400 mg sorafenibu) nie stwierdzono zależności między ekspozycją na sorafenib a czynnością nerek u osób z

prawidłowym ich funkcjonowaniem, łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Nie ma danych dotyczących chorych, którzy wymagają dializowania.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z niewydolnością wątroby stopnia A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh (łagodna do umiarkowanej) wartości ekspozycji były porównywalne i mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzenia czynności wątroby.

Farmakokinetyka sorafenibu u chorych z niewydolnością wątroby wg klasyfikacji Child-Pugh, stopień A i B, bez raka wątrobowokomórkowego była podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Nie ma danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i w tej populacji pacjentów ekspozycja może być zwiększona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa sorafenibu oceniono u myszy, szczurów, psów i królików. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym leku ujawniły pewne zmiany (zwyrodnienia i regeneracje) w różnych narządach, przy wartości ekspozycji poniżej przewidywanej ekspozycji klinicznej (na podstawie porównań AUC).

Po podawaniu wielokrotnym młodym i rosnącym psom stwierdzono wpływ na kości i zęby przy ekspozycjach poniżej klinicznej wartości ekspozycji. Zmiany obejmowały nierówne pogrubienie płytki wzrostowej kości udowej, ubogokomórkowość szpiku w sąsiedztwie zmienionej płytki wzrostowej oraz zmiany w składzie zębiny. Podobne efekty nie wystąpiły u dorosłych psów.

Przeprowadzono standardowy program badań oceniających genotoksyczność, w których uzyskano potwierdzające wyniki, gdyż zaobserwowano zwiększenie liczby strukturalnych aberracji chromosomowych w teście *in vitro* komórek ssaków (CHO, jajnik chomika chińskiego) oceniającym klastogenność w obecności pobudzenia metabolicznego. Sorafenib nie cechował się genotoksycznością w teście Ames ani mikrojądrowym teście *in vivo* u myszy. Jeden z produktów pośrednich, powstający w trakcie produkcji leku, który jest obecny w ostatecznej substancji czynnej leku (< 0,15 %), wykazywał działanie mutagenenne w bakteryjnym teście komórkowym *in vitro* (test Ames). Serie sorafenibu badane w standardowym zestawie testów genotoksyczności zawierały 0,34 % PAPE.

Nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze sorafenibu.

Nie przeprowadzono odrębnych badań na zwierzętach, oceniających wpływ leku na płodność. Można jednak oczekiwać niekorzystnego wpływu na płodność męską i żeńską, ponieważ w badaniach z podawaniem zwierzętom dawek wielokrotnych wykazano zmiany w zakresie męskich i żeńskich narządów rozrodczych przy ekspozycji poniżej przewidywanej wartości ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC). Typowe zmiany obejmowały cechy zwyrodnienia i opóźnienia rozwoju jąder, najądrzy, gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych u szczurów. U samic szczura stwierdzano martwicę centralną ciałek żółtych i zahamowanie rozwoju pęcherzyków w jajnikach. U psów obserwowano zmiany wsteczne cewek nasiennych i oligospermie.

Po podaniu szczurom i królikom sorafenib wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne przy ekspozycji poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej. Działanie to obejmowało zmniejszenie masy ciała matek i płodów, zwiększenie liczby resorpcji płodów oraz zwiększenie liczby wad wrodzonych zarówno zewnętrznych jak i narządów wewnętrznych.

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że tozylan sorafenibu może być trwały, zdolny do bioakumulacji i toksyczny dla środowiska (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACUETYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza 2910 (E464)
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Magnezu stearynian (E470b)
Sodu laurylosiarczan

Otoczka

Hypromeloza 2910 (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350 (E1521)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane są dostarczane w następującej postaci:

Blistry z aluminium-OPA/Alu/PVC zawierające: 28, 30, 56, 60, opakowanie zbiorcze 84 (3 opakowania po 28), opakowanie zbiorcze 112 (4 opakowania po 28), opakowanie zbiorcze 120 (4 opakowania po 30) tabletek powlekanych.

Blistry z aluminium-OPA/Alu/PVC podzielone na dawki pojedyncze zawierające : 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, opakowanie zbiorcze 84 x 1 (3 opakowania po 28 x 1 opakowanie zbiorcze 112 x 1 (4 opakowania po 28 x 1), opakowanie zbiorcze 120 x 1 (4 opakowania po 30 x 1) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

27058

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.05.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2022