

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sorafenib Stada, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg sorafenibu (w postaci tozylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Czerwonobrazowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, z wytłoczoną liczbą „200” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie, o średnicy ok. 12,0 mm ± 5%.

4. SZCZEGÓLNE 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 (dwie tabletki po 200 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 niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Dostosowanie dawkowania

Leczenie podejrzewanych działań niepożądanych produktu leczniczego może wymagać tymczasowego przerwania lub zmniejszenia dawki sorafenibu.

Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu leczniczego Sorafenib Stada należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 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.

Osoby w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji 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.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się, aby przyjmować sorafenib bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki sorafenibu należy przyjąć 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 ręka-stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze działania niepożądane sorafenibu. 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 łagodzące objawy, czasowo przerwać leczenie sorafenibem i (lub) zmodyfikować jego dawkowanie, a w przypadku 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 leczeniu standardowymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia zastosować leczenie, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, a także w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Tętniaki i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF, zarówno u pacjentów z nadciśnieniem, jak i u pacjentów bez nadciśnienia tętniczego, może sprzyjać tworzeniu tętniaków i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania sorafenibu należy starannie rozważyć to ryzyko u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie tętnicze lub tętniak w wywiadzie.

Hipoglikemia

Podczas leczenia sorafenibem zgłaszano przypadki obniżenia stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach objawowe klinicznie i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku wystąpienia objawowej hipoglikemii, należy czasowo przerwać leczenie sorafenibem. Należy regularnie kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, aby ocenić, czy nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

Krwotok

W następstwie podawania sorafenibu może wzrosnąć ryzyko krwawień. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia wymagającego interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Niedokrwienie i (lub) zawał mięśnia sercowego

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo w grupie kontrolnej (badanie 1, patrz punkt 5.1), częstość występowania zdarzeń o charakterze niedokrwienia mięśnia sercowego i (lub) 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 o charakterze niedokrwienia mięśnia sercowego i (lub) 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 przeżytym zawałem serca byli wykluczeni z tych badań. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie sorafenibu u pacjentów, u których dojdzie do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

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

Perforacja przewodu pokarmowego

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha). Ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, ekspozycja na lek może wzrosnąć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 w gojeniu ran

Nie przeprowadzono formalnych badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia sorafenibem. Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące właściwego momentu ponownego włączenia sorafenibu po rozległych interwencjach chirurgicznych. W związku z tym, decyzja o ponownym rozpoczęciu stosowania sorafenibu po rozległych interwencjach chirurgicznych powinna być podejmowana w oparciu o kliniczną ocenę przebiegu gojenia rany.

Osoby w podeszłym wieku

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

Interakcje lekowe

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi i 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 obniżenia biodostępności sorafenibu (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko obniżenia 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 badaniach randomizowanych z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczonych sorafenibem w skojarzeniu ze schematem paklitaksel + karboplatyna, wartość HR dla przeżycia całkowitego wynosiła 1,81 (95% CI 1,19; 2,74), a w skojarzeniu ze schematem gemcytabina + cisplatyna - 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 wysokiego 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), zatem nie oceniano stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie pacjentów.

Informacja o substancjach pomocniczych

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że zasadniczo można go uznać za „lek niezawierający 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 wartości AUC tego leku o 37%. Inne substancje indukujące aktywność enzymów CYP3A4 i (lub) procesu glukuronidacji (np. ziele dziurawca zwyczajnego, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i deksametazon) mogą również nasilać metabolizm sorafenibu a tym samym obniżać jego stężenie.

Inhibitory cytochromu CYP3A4

Ketokonazol, silny inhibitor cytochromu CYP3A4, podawany raz na dobę przez 7 dni zdrowym ochotnikom płci męskiej nie zmieniał średniej wartości AUC po jednorazowym podaniu 50 mg sorafenibu. Z danych tych wynika, że istotne klinicznie farmakokinetyczne interakcje sorafenibu z inhibitorami cytochromu CYP3A4 są mało prawdopodobne.

Substraty cytochromów CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9

Sorafenib z podobną siłą hamował cytochromy CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C9 *in vitro*. Jednakże w klinicznych badaniach farmakokinetycznych, jednoczesne stosowanie sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z cyklofosfamidem, substratem cytochromu CYP2B6, lub paklitakselem, substratem cytochromu CYP2C8, nie powodowało 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 cytochromów CYP2B6 i CYP2C8 *in vivo*.

Ponadto, jednoczesne leczenie sorafenibem i warfaryną, substratem cytochromu CYP2C9, nie spowodowało zmian wskaźnika PT-INR w porównaniu z placebo. Dlatego też można się spodziewać, że ryzyko znaczącego klinicznie zahamowania cytochromu CYP2C9 *in vivo* przez sorafenib także będzie małe. Tym niemniej, u pacjentów przyjmujących warfarynę lub fenpropakumon należy regularnie kontrolować wartość wskaźnika INR (patrz punkt 4.4).

Substraty cytochromów CYP3A4 CYP2D6 i CYP2C19

Jednoczesne podawanie sorafenibu z midazolamem, dekstrometorfaniem lub omeprazolem, będącymi odpowiednio substratami cytochromów CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19, nie zmieniało 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 transferaz UGT1A1 i UGT1A9

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

Badania indukcji enzymu CYP *in vitro*

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

Substraty białka 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, paklitakselem, karboplatyną, kapecytabiną, doksorubicyną, irynotekaniem, docetakselem i cyklofosfamidem. Sorafenib nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny, cisplatyny, karboplatyny, oksaliplatyny ani cyklofosfamidu.

Paklitaksel + karboplatyna

- Podawanie paklitakselu (225 mg/m²) i karboplatyny (AUC = 6) z sorafenibem (≤400 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/m², raz na 3 tygodnie) i karboplatyny (AUC=6) z sorafenibem (400 mg dwa razy na dobę, bez przerwy w stosowaniu sorafenibu) powodowało wzrost ekspozycji na sorafenib o 47%, wzrost ekspozycji na

paklitaksel o 29% oraz wzrost ekspozycji na 6-OH paklitaksel o 50%.
Farmakokinetyka karboplatyny nie uległa zmianie.

Dane te wskazują na brak konieczności modyfikacji dawek w przypadku podawania paklitakselu i karboplatyny jednocześnie z sorafenibem z zachowaniem 3-dniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed i w dniu podania paklitakselu + karboplatyny). Znaczenie kliniczne wzrostu ekspozycji na sorafenib i paklitaksel w przypadku jednoczesnego podawania sorafenibu bez zastosowania przerwy w podawaniu tego leku nie jest znane.

Kapecytabina

Jednoczesne podawanie kapecytabiny (750-1050 mg/m² dwa razy na dobę, w dniach 1.-14. co 21 dni) oraz sorafenibu (200 lub 400 mg dwa razy na dobę, podawanie ciągle nieprzerwane) nie powodowało znaczących zmian ekspozycji na sorafenib, lecz powodowało wzrost ekspozycji na kapecytabinę o 15-50% oraz wzrost ekspozycji na 5-FU o 0-52%. Kliniczne znaczenie tych niewielkich do umiarkowanych wzrostów ekspozycji na kapecytabinę i 5-FU podczas jednoczesnego podawania sorafenibu nie jest znane.

Dokсорubicyna + irynotekan

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

Docetaksel

Jednoczesne stosowanie docetakselu (w jednorazowej dawce 75 lub 100 mg/m²p.c. 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 21dniowym cyklu, z trzydniową przerwą w trakcie której podawano docetaksel) powodowało wzrost wartości AUC docetakselu o 36-80 % oraz wzrost wartości C_{max} docetakselu o 16-32%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetaksalem (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 obniżenie ekspozycji na sorafenib. U zdrowych ochotników poddanych 5-dniowemu leczeniu neomycyną średnia ekspozycja na sorafenib obniżyła 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 leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie ma dowodów, że sorafenib wpływa na taką zdolność.

4.8 Działania niepożądane

Najważniejsze poważne działania niepożądane sorafenibu to: zawał i (lub) niedokrwienie mięśnia sercowego, perforacja przewodu pokarmowego, polekowe zapalenie wątroby, krwotoki i nadciśnienie tętnicze i (lub) przełom nadciśnieniowy.

Najczęstsze działania niepożądane to: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół rękostopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg terminologii słownika MedDRA) i wysypka.

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu sorafenibu do obrotu, zestawiono poniżej w tabeli 1, według klasyfikacji układów i narządów (wg słownika MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstość występowania 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 oszacowana na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najlżejszych.

Tabela 1: Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych w ramach licznych badań klinicznych i po wprowadzeniu sorafenibu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste	Rzadkie	Częstość nieznana
Infekcje i infestacje	zakażenia	zapalenie mieszków włosowych			
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	limfopenia	leukopenia neutropenia niedokrwistość			

		małopłytkowość			
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka) reakcja anafilaktyczna	obrzęk naczyń i naczyń ruchomych	
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
Zaburzenia uszne i błędnikowe		szumy uszne			
Zaburzenia serca		zastoinowa niewydolność serca* niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego*		wydłużenie odstępu QT	
Zaburzenia naczyniowe	krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*) nadciśnienie tętnicze	napady gorąca	przełom nadciśnieniowy*		tętniaki i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		wyciek wodnisty z nosa dysfonia	zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc* (zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, ostra niewydolność oddechowa, itp.)		
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka nudności wymioty zaparcia	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (w tym	zapalenie trzustki zapalenie błony śluzowej żołądka		

		suchość w jamie ustnej i ból języka) niestrawność dysfagia choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa	perforacja przewodu pokarmowego*		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hiperbilirubinemia i żółtaczka, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych	polekowe zapalenie wątroby*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	suchość skóry wysypka łysienie zespół rękostopa* rumień świąd	rogowiak kolczystokomórkowy/rak płaskonabłonkowy skóry złuszczające zapalenie skóry, trądzik, łuszczenie się skóry nadmierne rogowacenie	wyprysk (egzema) rumień wielopostaciowy	nawrót popromiennego zapalenia skóry (<i>radiation recall dermatitis</i>) zespół Stevensa-Johnsona leukoklastyczne zapalenie naczyń toksyczna nekroliza naskórka*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	ból mięśni skurcze mięśniowe		rabdomioliza	
Zaburzenia ze strony nerek i układu moczowego		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 objawy grypopodobne zapalenie błon śluzowych			
Badania diagnostyczne	spadek masy ciała wzrost aktywności amylazy	przemijający wzrost aktywności transaminaz	przemijający wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi nieprawidłowe wartości INR,		

	wzrost aktywności lipazy		nieprawidłowe stężenie protrombiny		
--	--------------------------	--	------------------------------------	--	--

- * Działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Te działania są niezbyt częste lub występują z jeszcze mniejszą częstością.
- ** Zespół ręka-stopa odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg słownika MedDRA
- o Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu sorafenibu do obrotu.

Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych sponsorowanych przez podmiot odpowiedzialny 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 odpowiadających zastoinowej niewydolności 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 ręka-stopa, biegunka, łysienie, spadek 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 uczestniczących w badaniach dotyczących raka nerkowokomórkowego i wątrobowokomórkowego.

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

Bardzo często opisywano wzrost 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. Wzrost 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. W badaniach laboratoryjnych bardzo często stwierdzano hipofosfatemię. Zaobserwowano ją u 45% i 35 % chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu z 12% i 11% w grupach placebo, odpowiednio w badaniu 1 i w badaniu 3. Hipofosfatemia stopnia 3 wg CTCAE (1-2 mg/dl) w badaniu 1 wystąpiła u 13% pacjentów leczonych sorafenibem i u 3% pacjentów z grupy placebo, w badaniu 3 natomiast - u 11% pacjentów 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 taki przypadek w grupie placebo. Etiologia hipofosfatemii związanej ze stosowaniem sorafenibu jest nieznaną.

Do nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3. lub 4. wg CTCAE, które występowały u $\geq 5\%$ 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 niskiego 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 obniżone 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 o niewielkim nasileniu (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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 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 podejrzenia 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 przeciwangiogenne.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który hamuje proliferację komórek guza *in vitro*. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy obniżenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników znajdujących się 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 to receptory kinazy tyrozynowe.

Skuteczność kliniczna

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

Rak wątrobowokomórkowy

Badanie 3 (badanie 100554) to międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo w grupie kontrolnej, w którym uczestniczyło 602 pacjentów chorujących na raka wątrobowokomórkowego. Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowy stan zaawansowania choroby w grupie otrzymującej sorafenib i grupie placebo były porównywalne w zakresie klasyfikacji stanu sprawności wg skali ECOG (0: 54% vs 54%; 1: 38% vs 39%; 2: 8% vs. 7%), oraz 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 Childa-Pugha, przy czym w badaniu brał udział tylko jeden pacjent z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu C wg klasyfikacji Childa-Pugha.

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

Kryterium oceny skuteczności	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	Wartość P	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 choroby (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=iloraz ryzyka (sorafenib wobec placebo)

* wynik statystycznie znamienne, ponieważ wartość p była niższa od wcześniej ustalonej wartości granicznej O'Brien-Fleminga wynoszącej 0,0077

** niezależna ocena radiologiczna

W drugim międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo w grupie kontrolnej (Badanie 4, 11849) oceniano korzyść kliniczną z zastosowania 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 wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem klinicznym fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z użyciem placebo w grupie kontrolnej, obejmującym 903 pacjentów. Włączono do niego wyłącznie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki należących do grupy niskiego i umiarkowanego ryzyka wg klasyfikacji MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były: przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*).

U około połowy chorych stan sprawności wg skali ECOG oceniono na 0, połowa pacjentów należała do grupy prognostycznej o niskim ryzyku wg klasyfikacji MSKCC.

PFS oceniano z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST. Analizę PFS przeprowadzono po wystąpieniu 342 zdarzeń u 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 wg klasyfikacji MSKCC, stan sprawności wg skali ECOG oraz wcześniejsze leczenie nie miały wpływu na wielkość efektu terapeutycznego.

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

Badanie 2 to badanie kliniczne fazy II z udziałem pacjentów z przerzutami nowotworów złośliwych, w tym raka nerki (RCC), w którym zaprzestawano terapii. Pacjenci otrzymujący sorafenib, u których w trakcie terapii stwierdzono stabilizację choroby byli losowo przydzielani do grupy placebo lub grupy kontynuującej terapię sorafenibem. Przeżycie wolne od progresji choroby u pacjentów z RCC było znamienne dłuższe w grupie leczonej sorafenibem (163 dni) niż w grupie otrzymującej 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 maksymalnego stężenia sorafenibu, QTcB był wydłużony o 4 ± 19 ms, a QTcF - o 9 ± 18 ms, w porównaniu z placebo w punkcie początkowym. Podczas monitorowania EKG po leczeniu, u żadnego pacjenta nie wystąpiło QTcB lub QTcF > 500 ms (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 zarodkowego (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 zarodkowego (hepatoblastoma)] (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. Bezwzględna 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 rosły mniej niż proporcjonalnie w dawkach wyższych 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 stężenia maksymalnego do minimalnego 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 cytochromu CYP3A4 oraz przemianie do glukuronidów w wyniku działania transferazy 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 zostało wydalone z kałem, a 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 pewną rolę w eliminacji sorafenibu.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

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 łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami 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 wymagających dializowania.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z niewydolnością wątroby stopnia A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha (łagodna do umiarkowanej) wartości ekspozycji były porównywalne i mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzeń czynności wątroby. Farmakokinetyka sorafenibu u chorych z niewydolnością wątroby wg klasyfikacji Childa-Pugha, 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 Childa-Pugha). 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 podaniu 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 na komórkach ssaków *in vitro* (CHO, jajnik chomika chińskiego) oceniającym klastogenność pod wpływem pobudzenia metabolicznego. Sorafenib nie cechował się genotoksycznością w teście Ames ani w teście mikrojądrowym *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 mutagenne 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 sorafenibu na płodność. Można jednak oczekiwać niekorzystnego wpływu na płodność u mężczyzn i kobiet, ponieważ w badaniach, w których podawano zwierzętom dawki wielokrotne leku 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 oligospermię.

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, wzrost częstości resorpcji płodów oraz wzrost częstości 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 FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 2910
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek
Makrogol
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry Aluminium-OPA/Alu/PVC:

4 lata

Blistry Aluminium-PVC/PE/PVDC:

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry Aluminium-OPA/Alu/PVC:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

Blistry Aluminium-PVC/PE/PVDC:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

56, 112 tabletek powlekanych w blistrach z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.

56 x 1 lub 112 x 1 tabletek powlekanych w perforowanych blistrach jednodawkowych z folii

Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.
60 tabletek powlekanych w blistrach z folii Aluminium/OPA/Alu/PVC w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy może wykazywać potencjalne ryzyko dla środowiska. 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

26518

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

15.07.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.2023