

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sorafenib Sandoz, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg sorafenibu (*Sorafenibum*) w postaci sorafenibu tozylanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane z linią podziału po jednej stronie i gładkie po drugiej, o wymiarach 20,1 mm x 10,1 mm $\pm$ 5%.

Linia podziału na tabletkach 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 Sandoz jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (patrz punkt 5.1).

Rak nerkowokomórkowy

Sorafenib Sandoz 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 Sandoz powinien nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Sorafenib Sandoz u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (jedna tabletka po 400 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada 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

W przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych postępowanie może wymagać tymczasowego przerwania podawania lub zmniejszenia dawki sorafenibu.

Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (ang. *hepatocellular carcinoma*, HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. *renal cell*

carcinoma, RCC), dawkowanie produktu leczniczego Sorafenib Sandoz 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 Sandoz u dzieci i młodzieży w wieku <18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów wymagających dializowania (patrz punkt 5.2).

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia A lub B wg klasyfikacji Childa-Pugha (łagodnymi i umiarkowanymi). Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa-Pugha), patrz punkty 4.4 i 5.2.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się przyjmowanie sorafenibu bez pokarmu lub z pokarmem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć posiłek o dużej zawartości tłuszczu, sorafenib w postaci tabletek 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

Toksyczność dermatologiczna

Zespół ręka-stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywoływanych przez sorafenib. Nasilenie wysypki i zespołu ręka-stopa 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. Leczenie toksyczności skórnej może obejmować terapie miejscowe w celu złagodzenia objawów, tymczasowe przerwanie leczenia sorafenibem i (lub) modyfikację jego dawki, a w ciężkich lub utrzymujących się przypadkach całkowite zaprzestanie stosowania sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych sorafenibem zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zwykle było to nadciśnienie łagodne lub umiarkowane, występowało w początkowym okresie leczenia oraz poddawało się leczeniu po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować i jeśli to konieczne, leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub utrzymującego się nadciśnienia, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie sorafenibu (patrz punkt 4.8).

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.

Tętniaki i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać powstawaniu tętniaków i (lub) rozwarstwienia 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 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 dawkowania leku przeciwcukrzycowego.

Krwotok

W następstwie podawania sorafenibu może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej, zaleca się rozważenie całkowitego zaprzestania stosowania 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 i (lub) zawału mięśnia sercowego w trakcie leczenia sorafenibem była wyższa w grupie przyjmującej sorafenib (4,9 %) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (0,4 %). W badaniu 3 (patrz punkt 5.1) częstość występowania zdarzeń niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego w trakcie leczenia sorafenibem wynosiła 2,7 % w grupie przyjmującej sorafenib w porównaniu z 1,3 % w grupie przyjmującej 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 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 komorowych. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występuje lub u których możliwe jest rozwiniecie się wydłużenia odstępu QTc, takich jak pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi skumulowanymi dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwaritmiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odstępu 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 było u mniej niż 1 % pacjentów przyjmujących sorafenib. W niektórych przypadkach nie było ono związane z jawnym guzem jamy brzusznej. Stosowanie sorafenibu należy przerwać (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby stopnia C wg klasyfikacji Childa-Pugha (ciężkie zaburzenia). 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 pacjentów 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 fenprokumon 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 rozległym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia sorafenibem. Doświadczenie kliniczne dotyczące czasu ponownego rozpoczęcia podawania sorafenibu chorym po rozległym zabiegu chirurgicznym jest ograniczone. Dlatego decyzję o przywróceniu leczenia sorafenibem po rozległym 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 ze związkami 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 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 skojarzeniu 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 w połączeniu z paklitakselem z karboplatiną, współczynnik ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) dla przeżycia całkowitego wynosił 1,81 (95% CI 1,19; 2,74), a w połączeniu z gemcytabiną z cisplatyną wynosił 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Żadna z przyczyn zgonów nie była dominującą, ale obserwowano większą częstość występowania niewydolności oddechowej, krwotoków i zdarzeń niepożądanych związanych z zakażeniami u pacjentów leczonych sorafenibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Ostrzeżenia dotyczące poszczególnych chorób

Rak nerkowokomórkowy

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

Informacja o substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy 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 AUC (ang. *area under curve*, pole pod powierzchnią krzywej) sorafenibu o 37%. Inne substancje indukujące aktywność izoenzymu CYP3A4 i (lub) glukuronidację (np. *Hypericum perforatum* znane również jako ziele dziurawca, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i deksametazon) mogą również nasilać metabolizm sorafenibu, a tym samym zmniejszać jego stężenie.

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silny inhibitor izoenzymu CYP3A4, podawany raz na dobę przez 7 dni zdrowym ochotnikom płci męskiej nie zmieniał średniego AUC sorafenibu po jednorazowym podaniu w dawce 50 mg. 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 *in vitro* izoenzymy CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C9. Jednakże w klinicznych badaniach nad farmakokinetyką jednoczesne stosowanie sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę wraz z cyklofosfamidem, substratem CYP2B6, lub paklitaksem, substratem CYP2C8, nie prowadziło do istotnego klinicznie hamowania tych izoenzymów. Z danych tych wynika, że sorafenib w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę może nie być inhibitorem CYP2B6 lub CYP2C8 *in vivo*.

Ponadto, jednoczesne leczenie sorafenibem i warfaryną, substratem CYP2C9, nie spowodowało zmian średniej wskaźnika PT-INR w porównaniu z placebo. Dlatego też można się spodziewać, że ryzyko istotnego 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 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 UGT1A1 i UGT1A9

Sorafenib hamował *in vitro* glukuronidację poprzez UGT1A1 i UGT1A9. 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 jest mało prawdopodobne, aby sorafenib był induktorem CYP1A2 i CYP3A4.

Substraty P-gp

Wykazano, że sorafenib hamuje *in vitro* białko transportowe p-glikoproteinę (P-gp). Nie można wykluczyć wzrostu stężeń w osoczu substratów P-gp, takich jak digoksyna, podczas ich podawania jednocześnie z sorafenibem.

Skojarzone podawanie z innymi lekami przeciwnowotworowymi

W badaniach klinicznych sorafenib podawano z szeregiem różnych innych leków przeciwnowotworowych w powszechnie stosowanych schematach dawkowania, w tym z gemcytabiną, cisplatyną, oksaliplatyną, paklitaksem, karboplatiną, kapecytabiną, doksorubicyną, irynotekanem, docetakselem i cyklofosfamidem. Sorafenib nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny, cisplatyny, karboplatyny, oksaliplatyny ani cyklofosfamidu.

Paklitaksel z karboplatiną

- Podawanie paklitakselu ($225 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) 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 z karboplatiną), nie wpływało istotnie na farmakokinetykę paklitakselu.
- Jednoczesne podawanie paklitakselu ($225 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$, 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 z karboplatiną). Znaczenie kliniczne zwiększenia ekspozycji na sorafenib i paklitaksel po jednoczesnym podawaniu sorafenibu bez przerwy nie jest znane.

Kapecytabina

Jednoczesne podawanie kapecytabiny ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ 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 15-50% zwiększenie ekspozycji na kapecytabinę oraz 0-52% zwiększenie ekspozycji na 5-fluorouracyl (5-FU). Kliniczne znaczenie tych niewielkich do umiarkowanych wzrostów ekspozycji na kapecytabinę i 5-FU podczas jednoczesnego podawania z sorafenibem nie jest znane.

Doksorubicyna i (lub) irynotekan

Jednoczesne podawanie sorafenibu z doksorubicyną powodowało zwiększenie jej AUC o 21%. Jednoczesne podawanie z irynotekaniem, którego aktywny metabolit SN-38 podlega dalszym przemianom w szlaku UGT1A1, powodowało 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 dawce 75 lub $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ jeden raz 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 docetaksem (patrz punkt 4.4).

Skojarzenie z innymi lekami

Neomycyna

Jednoczesne podawanie neomycyny, leku przeciwbakteryjnego nie działającego ogólnoustrojowo, stosowanego w celu eradykacji flory żołądkowo-jelitowej, zaburza krążenie jelitowo-wątrobowe sorafenibu (patrz punkt 5.2, Metabolizm i wydalanie), powodując zmniejszenie ekspozycji na sorafenib. U zdrowych ochotników poddanych 5-dniowemu schematowi leczenia 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 ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). U szczurów

wykazano, że sorafenib i jego metabolity przenikają przez łożysko i przewiduje się, że sorafenib wpływa szkodliwie na płód. 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 kobiecego. 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), nie wolno 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 wpływu sorafenibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie ma dowodów, że sorafenib wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zawał i (lub) niedokrwienie serca, perforacja przewodu pokarmowego, polekowe zapalenie wątroby, krwotok oraz nadciśnienie tętnicze i (lub) przełom nadciśnieniowy.

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

Działania niepożądane zgłaszane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu zestawiono poniżej, w tabeli 1, według klasyfikacji układów i narządów (wg MedDRA) i zgodnie z częstością występowania. Kategorie 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem.

Tabela 1: Wszystkie działania niepożądane zgłaszane u pacjentów w ramach licznych badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie	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 naczynioruchowy	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
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		szumy 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	nagłe zacinienie	przełom nadciśnieniowy*		tętniaki i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		wodnista wydzielina 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)	zapalenie trzustki zapalenie błony śluzowej żołądka		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
		dyspepsja dysfagia choroba refluksowa przełyku	perforacja przewodu pokarmowego *		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hiperbilirubinemia i żółtaczka zapalenie pęcherzyka żółciowego zapalenie dróg żółciowych	połekowe zapalenie wątroby*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	suchość skóry wysypka łysienie zespół rękostopa** rumień świąd	rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry złuszczone zapalenie skóry trądzik łuszczenie się skóry hiperkeratoza	wyprysk rumień wielopostaciowy	zapalenie skóry wywołane wcześniejszym napromienianiem zespół Stevensa-Johnsona leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych toksyczna nekroliza naskórka*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów	ból mięśni 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, ból nowotworowy, ból głowy) gorączka	astenia zespół grypopodobny zapalenie błon śluzowych			
Badania	zmniejszenie	przemijające	przemijające		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana
diagnostyczne	masy ciała wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy	zwiększenie aktywności aminotransferaz	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 z jeszcze mniejszą częstością.

** Zespół ręka-stopa odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA.

° Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu 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 11213 (RCC) zgłoszono występowanie zdarzeń niepożądanych potwierdzających zastoinową niewydolność serca u 1,7% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu 100554 (HCC) 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, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze, hipokalcemia i rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry, występowały ze znacznie większą częstością u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy niż u badanych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym i wątrobowokomórkowym.

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

Bardzo często zgłaszano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Podwyższona aktywność lipazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE wystąpiła u 11% i 9% pacjentów 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 zgłaszano u 1 % i 2 % pacjentów w grupie otrzymującej sorafenib odpowiednio w badaniu 1 i badaniu 3, w porównaniu z 3% pacjentów w każdej z grup placebo. Klinicznie jawne zapalenie trzustki stwierdzono u 2 spośród 451 pacjentów leczonych sorafenibem (stopień 4 wg CTCAE) w badaniu 1, u 1 spośród 297 pacjentów 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. Zaobserwowano ją w badaniu 1 i badaniu 3 odpowiednio u 45 % i 35 % pacjentów otrzymujących sorafenib w porównaniu z 12% i 11% pacjentów otrzymujących placebo. 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, natomiast w badaniu 3 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 przypadek w grupie placebo. Etiologia hipofosfatemii związanej ze stosowaniem sorafenibu jest nieznana.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, które występowały u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących sorafenib, obejmowały limfopenię i neutropenię.

W badaniu 1 i badaniu 3 zgłoszono 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 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 badana 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 leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE02

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 zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*. Sorafenib hamuje wzrost szerokiego spektrum 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) i u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC).

Rak wątrobowokomórkowy

Badanie 3 (badanie 100554) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy z podwójnie ślełą próbą 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 przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) przekroczyły założony próg skuteczności. Analiza OS wykazała statystycznie istotną korzyść ze stosowania sorafenibu w porównaniu do placebo (HR: 0,69; p = 0,00058, patrz Tabela 2).

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

Tabela 2: Wyniki dotyczące skuteczności z badania 3 (badanie 100554) w raku wątrobowokomórkowym

Parametr skuteczności	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Wartość p	HR (95% CI)
Całkowite przeżycie (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 (ang. <i>time to progression</i> , 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 (ang. *confidence interval*) = przedział ufności; HR (ang. *hazard ratio*) = 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, kontrolowanym placebo badaniu fazy III z podwójnie ślełą próbą, (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.

We wcześniej określonych czynnikach stratyfikacji (stan wg. klasyfikacji ECOG, obecność lub brak makroskopowego naciekania naczyń krwionośnych i (lub) pozawątrobowy rozsiew choroby) dla obu badań - Badania 3 i 4 – współczynnik ryzyka (HR) wykazywał przewagę sorafenibu nad placebo. Dalsze analizy podgrup sugerowały słabiej wyrażony efekt leczenia u pacjentów, którzy mieli przerzuty odległe 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, kontrolowanym placebo badaniem III fazy z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym u 903 pacjentów. Włączono do niego

wyłącznie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki oraz z małym i umiarkowanym ryzykiem wg MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były: przeżycie całkowite oraz przeżycie bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*).

Około połowa chorych miała stopień sprawności 0 wg skali 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 dla 769 pacjentów. Mediana PFS wyniosła 167 dni dla pacjentów randomizowanych 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, stopień sprawności wg ECOG 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 miesięcy dla pacjentów przyjmujących 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 było badaniem II fazy u pacjentów z przerzutami nowotworów złośliwych, w tym raka nerkowokomórkowego (RCC), w którym 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 otrzymującej sorafenib (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 u 31 pacjentów na początku badania (przed leczeniem) oraz po leczeniu. 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 referencyjnego produktu leczniczego zawierającego sorafenib 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)], stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu sorafenibu w postaci tabletek 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 *in vitro* wynosi 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 wydalanie

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 glukuronidacji 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 wydalone 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 sugeruje, 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.

Zaburzenia czynności nerek

W czterech badaniach klinicznych I fazy ekspozycja na sorafenib w stanie stacjonarnym była podobna u pacjentów 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.

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 zaburzenia czynności wątroby. Farmakokinetyka sorafenibu u chorych z niewydolnością wątroby stopnia A i B wg klasyfikacji Childa-Pugha, bez raka wątrobowokomórkowego była podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Nie ma danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stopnia C wg klasyfikacji Childa-Pugha (ciężkie zaburzenia). Sorafenib jest eliminowany głównie przez wątrobę i w tej populacji pacjentów ekspozycja może być zwiększona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczny profil bezpieczeństwa sorafenibu oceniono u myszy, szczurów, psów i królików. Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym leku ujawniły zmiany (zwyrodnienia i regeneracje) w różnych narządach przy wartościach ekspozycji poniżej przewidywanej ekspozycji klinicznej (na podstawie porównań AUC). Po podaniu wielokrotnym młodym i dorastającym 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 (jajnik chomika chińskiego) oceniającym klastogenność w obecności pobudzenia metabolicznego. Sorafenib nie wykazywał genotoksyczności w teście Ames ani mikrojądrowym teście *in vivo* u myszy. Jeden z produktów pośrednich, powstający w trakcie produkcji leku, który jest obecny także 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 rakotwórczość 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 narządach rozrodczych samców i samic 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 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. Ocena ryzyka dla środowiska jest dostępna w EPAR tego leku (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

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28, 30, 56, 60, opakowanie zbiorcze zawierające 84 (3 opakowania po 28), 112 (4 opakowania po 28), 120 (4 opakowania po 30) tabletek powlekanych w blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, opakowanie zbiorcze zawierające 84 x 1 (3 opakowania po 28 x 1), 112 x 1 (4 opakowania po 28 x 1), 120 x 1 (4 opakowania po 30 x 1) tabletek powlekanych w perforowanych jednodawkowych blistrach z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26558

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.08.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.05.2022 r.