

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sorafenib STADA 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sorafenibia (tosylaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Punaruskea, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”200” ja toinen puoli on sileä. Tabletin halkaisija on 12,0 mm ± 5 %.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hepatosellulaarinen karsinooma

Sorafenib Stada on tarkoitettu heptosellulaarisen karsinooman hoitoon (ks. kohta 5.1).

Munuaissyöpä

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

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

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

Annoksen säätäminen

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

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihohaitat

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

Kohonnut verenpaine

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

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski

on arvioitava tarkoin ennen sorafenibihoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Hypoglykemia

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

Verenvuoto

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

Sydänlihasiskemia ja/tai infarkti

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

QT-ajan piteneminen

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

Gastrointestinaalikanavan perforaatio

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

Maksan toiminnanvaja

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

Varfariinin samanaikainen käyttö

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

Haavan paranemiskomplikaatiot

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

Iäkkäät potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu. Munuaistoiminnan seuranta on syytä harkita.

Lääkkeiden keskinäiset yhteisvaikutukset

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

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

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

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

Tautikohtaiset varoitukset

Munuaissyöpä

MSKCC:n (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) mukaisia suuren riskin potilaita ei otettu mukaan vaiheen III kliiniseen tutkimukseen koskien munuaissyöpää (ks. tutkimus 1 kohdassa 5.1), eikä näiden potilaiden hyöty-riskisuhdetta ole selvitetty.

Tietoa apuaineista

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Metaboliaentsyymejä indusoivat aineet

Rifampisiinin anto viisi päivää ennen sorafenibin kerta-annoksen antamista johti sorafenibin AUC-arvon pienenemiseen keskimäärin 37 prosentilla. Myös muut CYP3A4-entsyymien aktiivisuutta ja/tai glukuronidaatiota indusoivat aineet (esim. *Hypericum perforatum*, joka tunnetaan myös

mäkikuismana, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja deksametasoni) voivat lisätä sorafenibin metaboliaa ja pienentää siten sorafenibipitoisuuksia.

CYP3A4-estäjät

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

CYP2B6-, CYP2C8- ja CYP2C9-substraatit

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

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

CYP3A4-, CYP2D6- ja CYP2C19-substraatit

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

UGT1A1- ja UGT1A9-substraatit

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

In vitro -tutkimuksia CYP-entsyymi-induktiosta

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

P-gp:n substraatit

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

Yhdistelmähoito muiden syöpälääkkeiden kanssa

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

Paklitakseli/karboplatiini

- Paklitakselin (225 mg/m^2) ja karboplatiinin ($\text{AUC} = 6$) annostelu sorafenibin ($\leq 400 \text{ mg}$ kahdesti päivässä) kanssa, 3 päivän sorafenibin annostelutauolla paklitakselin/karboplatiinin annostelun yhteydessä (tauko kaksi päivää ennen, sekä paklitakselin/karboplatiinin annostelupäivänä), ei johtanut merkittävään vaikutukseen paklitakselin farmakokinetiikassa.
- Samanaikainen paklitakselin (225 mg/m^2 , kerran kolmessa viikossa) ja karboplatiinin ($\text{AUC} = 6$) annostelu sorafenibin kanssa (400 mg kahdesti päivässä, ilman taukoa sorafenibin annostelussa) johti 47 % kasvuun sorafenibin altistuksessa, 29 % kasvuun paklitakselin altistuksessa ja 50 % kasvuun 6-OH paklitakselin altistuksessa. Karboplatiinin farmakokinetiikka pysyi muuttumattomana.

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

Kapesitabiini

Kapesitabiinin ($750\text{--}1\,050 \text{ mg/m}^2$ kahdesti päivässä, päivinä 1–14 joka 21. päivä) ja sorafenibin (200 tai 400 mg kahdesti päivässä, jatkuva keskeyttämätön hoito) samanaikainen annostelu ei johtanut merkittävään muutokseen sorafenibin altistuksessa mutta 15–50 % kasvuun kapesitabiinin altistuksessa ja 0–52 % kasvuun 5-FU:n altistuksessa. Tämän pienen tai kohtalaisen kapesitabiinin ja 5-FU:n altistuksen kasvun kliinistä merkitystä sorafenibin samanaikaisen annostelun yhteydessä ei tunneta.

Doksorubisiini/irinotekaani

Samanaikainen hoito sorafenibilla johti doksorubisiinin pitoisuuspinta-alan 21 %:n suurenemiseen. Annettaessa sorafenibia samanaikaisesti irinotekaaniin kanssa, jonka aktiivinen aineenvaihduntatuote SN-38 kulkeutuu edelleen UTG1A1-reittiä myöten, suureni SN-38:n pitoisuuspinta-ala 67–120 % ja irinotekaaniin pitoisuuspinta-ala 26–42 %. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Dosetakseli

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

Yhdistäminen muiden aineiden kanssa

Neomysiini

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

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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

Elinjärjestelmä luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	infektio	follikuliitti			
Veri ja imukudos	lymfopenia	leukopenia neutropenia anemia trombosytopenia			
Immuunijärjestelmä			yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien ihoreaktiot ja nokkosrokko) anafylaktinen	angioedeema	

			reaktio		
Umpieritys		hypotyreoosi	hypertyreoosi		
Aineenvaihdun ta ja ravitus	ruokahaluttomu us hypofosfatemia	hypokalsemia hypokalemia hyponatremia hypoglykemia	kuivuminen		
Psyykkiset häiriöt		depressio			
Hermosto		perifeerinen sensorinen neuropatia makuhäiriö	posteriorinen reversiibeli leuko- enkefalopatia (RPLE)*		enkefalop atia ^o
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus			
Sydän		kongestiivinen sydämen vajaatoiminta* sydänlihaskemia ja -infarkti*		QT-ajan piteneminen	
Verisuonisto	verenvuoto (ruoansulatuska navan* ja hengitysteiden* verenvuoto sekä aivoverenvuoto * mukaan lukien) kohonnut verenpaine	punoitus	hypertensiivin en kriisi*		aneurysm at ja valtimon dissekaati ot
Hengityselimet , rintakehä ja välikarsina		nuha dysfonia	interstitiaalista keuhkosairautt a muistuttavat oireet* (pneumoniitti, sädehoitoon liittyvä pneumoniitti, akuutit hengitysvaike udet jne.)		
Ruoansulatusel imistö	ripuli pahoinvointi oksentelu ummetus	stomatiitti (mukaan lukien suun kuivuminen ja glossodynia) dyspepsia nielemisvaikeudet gastroesofageaali n refluksisairaus	pankreatiitti gastriitti ruoansulatusk anavan perforaatiot*		
Maksa ja sappi			bilirubiiniarvo n suureneminen ja ikterus kolekystiitti kolangiitti	lääkkeen indusoima hepatiitti *	

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

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

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

° Tapauksia on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Lisätietoa joistakin haittavaikutuksista

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Yrityksen teettämässä kliinisissä tutkimuksissa 1,9 %:lla sorafenibihoitoa saaneista potilaista (N = 2276) raportoitiin haittatapahtumana kongestiivinen sydämen vajaatoiminta. Tutkimuksessa 11213 (RCC) kongestiiviseksi sydämen vajaatoiminnaksi luokiteltuja haittatapahtumia raportoitiin 1,7 %:lla sorafenibihoitoa saaneista ja 0,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Tutkimuksessa 100554 (HCC) samanlaisia tapahtumia ilmeni 0,99 %:lla sorafenibihoitoa saaneista ja 1,1 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista.

Lisätietoja erityisryhmistä

Kliinisissä tutkimuksissa tiettyjä haittavaikutuksia, kuten kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktiota, ripulia, hiustenlähtöä, painon laskua, hypertensiota, hypokalsemiaa sekä keratoakantooma / ihon

okasolusyöpää, esiintyi huomattavasti useammin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla verrattuna munuaissyöpää tai hepatosellulaarista karsinoomaa sairastavilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin.

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

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

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, proteiinkinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE05

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho

Sorafenibin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu potilailla, jotka sairastavat heptosellulaarista karsinoomaa (HCC), edennyttä munuaissyöpää (RCC), ja erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa (DTC).

Hepatosellulaarinen karsinooma

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

Tutkimus keskeytettiin suunnitellun välianalyysin jälkeen kokonaiselossaoloajan (OS) ylittäessä etukäteen sovitun rajan. Tämä OS-analyysi osoitti tilastollisesti merkitsevän edun OS:n suhteen sorafenibiryhmälle verrattuna lumelääkeryhmään (riskisuhde: 0,69, p = 0,00058, ks. taulukko 2).

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

Taulukko 2: Tutkimuksen 3 (tutkimus 100554) teho heptosellulaarisessa karsinoomassa.

Tehoa kuvaava parametri	Sorafenibi (N = 299)	Lumelääke (N = 303)	P-arvo	HR (95 % CI)
Kokonaiselossaoloaika (OS) [mediaani,	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)

viikkoina (95 % CI)]				
Aika taudin etenemiseen (TTP) [mediaani, viikkoina (95 % CI)] **	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

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

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

** riippumaton radiologinen tarkastelu

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

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

Munuaissyöpä

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

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

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

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

Kun tutkimuksessa oli ollut 367 kuolemaa 903 potilaan joukossa, tehtiin kokonaiselossaoloaika koskeva välianalyysi (toinen välianalyysi). Tämän analyysin nimellinen alfa-arvo oli 0,0094.

Sorafenibihoitoa saaneiden potilaiden mediaani eloonjäämisaika oli 19,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneiden potilaiden mediaani elossaoloaika oli 15,9 kuukautta (riskisuhde = 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,95; p = 0,015). Tämän analyysin tekovaiheessa oli n. 200 potilasta lumelääkeryhmästä siirtynyt käyttämään sorafenibia.

Tutkimus 2 oli vaiheen II keskeyttämistutkimus etäpesäkkeistä syöpää sairastaville potilaille. Mukana oli myös munuaissyöpäpotilaita. Tutkimuksessa satunnaistettiin sorafenibia käyttäviä, stabiilia munuaissyöpää sairastavia potilaita saamaan joko lumelääkettä tai jatkamaan sorafenibihoitoa. PFS oli merkitsevästi pidempi sorafenibihoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä (163 vuorokautta) kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä (41 vuorokautta) (p = 0,0001, riskisuhde = 0,29).

QT-ajan piteneminen

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

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sorafenibia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä seuraavien käyttöaiheiden hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä: munuais- ja munuaisallaskarsinoma (pois lukien nefroblastooma, nefroblastomatoosi, kirkassolusarkooma, mesoblastinen nefrooma, munuaisen medullaarinen karsinoma ja munuaisen rabdoidinen tuumori) ja maksan ja intrahepaattisten sappiteiden karsinoma (pois lukien hepatoblastooma) (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

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

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

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

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

Erityisryhmien farmakokinetiikkaa

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

Pediatriset potilaat

Lapsille ei ole tehty sorafenibia koskevia farmakokineettisiä tutkimuksia.

Rotu

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Sorafenibista on tehty tavanomainen genotoksisuustutkimussarja. Positiivisina tuloksina todettiin poikkeamia kromosomien rakenteissa, jotka lisääntyivät eräässä imeväiseläinlajin solututkimuksessa *in vitro* (Chinese hamster ovary -solut), kun selvitettiin klastogeenisuutta metabolisen aktivoitumisen yhteydessä. Sorafenibi ei ollut genotoksinen Amesin testin mukaan eikä *in vivo* hiiren mikrotumatutkimuksessa. Tuotantovaiheen aikana syntyy väliaine, jota on myös lopullisessa vaikuttavassa aineessa (<0,15 %) ja tämä yhdiste antoi positiivisen mutageenisuustutkimustuloksen *in vitro* bakteerisoluihin (Amesin testissä). Tavanomaista genotoksisuustestausta varten tarkoitettussa sorafenibierässä oli 0,34 % PAPE.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty sorafenibilla.

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

keltarauhasen keskiosan nekroosia sekä rakkuloiden kehittymisen estymistä. Koirissa todettiin siementiehyiden degeneraatiota kiveksissä sekä oligospermiaa.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hypromelloosi 2910 (E464)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Natriumlauryylisulfaatti (E514)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi 2910 (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (E1521)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkaukset:

2 vuotta.

Alumiini-PVC/PE/PVDC läpipainopakkaukset:

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkaukset:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

Alumiini-PVC/PE/PVDC läpipainopakkaukset:

Säilytä alle 30 °C

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

56 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia alumiini-PVC/PE/PVDC läpipainopakkauksissa
56 x 1 tai 112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia alumiini-PVC/PE/PVDC perforoiduissa yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa
60 kalvopäällysteistä tablettia alumiini-OPA/Alu/PVC läpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37058

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sorafenib STADA 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg sorafenib (som tosylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Röd-brun, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, märkt med ”200” på ena sidan och slät på den andra sidan, med en diameter på 12,0 mm ± 5%.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levercellscancer

Sorafenib Stada är avsett för behandling av patienter med levercellscancer (se avsnitt 5.1).

Njurcellscancer

Sorafenib Stada är avsett för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Sorafenib Stada terapi ska ske under överinseende av läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Till vuxna är den rekommenderade dosen Sorafenib Stada 400 mg (två tabletter à 200 mg) två gånger dagligen (motsvarar en dos på sammanlagt 800 mg dagligen).

Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta erhålls eller tills oacceptabla biverkningar uppträder.

Dosjustering

Misstänkta biverkningar kan kräva tillfälligt avbrott i behandlingen och/eller dosreduktion.

När dosreduktion är nödvändig under behandling av levercellscancer (HCC) eller avancerad och njurcellscancer (RCC) ska dosen Sorafenib Stada minskas till två tabletter à 200 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Sorafenib Stada för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre (patienter över 65 år).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt, måttligt till svårt nedsatt njurfunktion. Inga data finns tillgängliga för dialyskrävande patienter (se avsnitt 5.2).

Kontroll av vätske- och elektrolytbalansen rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Inga data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

Sorafenib bör tas på fastande mage eller med en måltid med lågt eller måttligt fettinnehåll. Vid en måltid med högt fettinnehåll ska sorafenib tablettorna tas åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltiden. Tablettorna ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dermatologisk toxicitet

Hand-fot-hudreaktion (palmar-plantar erythrodysestesi) och hudutslag är de vanligaste biverkningarna med sorafenib. Hudutslag och hand-fot-hudreaktionen är oftast av CTC (Common Toxicity Criteria) grad 1 och 2 och uppträder vanligen under sorafenib-behandlingens första sex veckor. Behandling av dermatologisk toxicitet kan inkludera topikal behandling för att lindra symtomen, tillfälligt uppehåll i behandlingen med och/eller dosjustering av sorafenib, eller i allvarliga eller bestående fall avbrytande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Hypertension

Ett ökat antal fall av arteriell hypertension har observerats bland sorafenib-behandlade patienter. Hypertensionen var oftast mild till måttlig, uppträdde tidigt under behandlingen och svarade på behandling med antihypertensiv standardterapi. Blodtrycket ska mätas regelbundet och ska vid behov behandlas i linje med medicinsk praxis. Vid fall av allvarlig eller bestående förhöjning av blodtrycket eller vid hypertensiv kris, trots insättande av antihypertensiv terapi, ska avbrytande av sorafenib behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan sorafenib sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Hypoglykemi

Under behandling med sorafenib har sänkning av blodglukos rapporterats. I vissa fall har sjukhusvård varit nödvändig på grund av medvetlöshet. Vid symptomatisk hypoglykemi bör sorafenib tillfälligt sättas ut. Blodglukosnivåerna hos diabetespatienter bör kontrolleras regelbundet för att bedöma om doseringen av antidiabetika behöver justeras.

Blödning

En ökad risk för blödning kan uppstå i samband med sorafenib-behandling. Om en blödningsepisod kräver läkarvård, rekommenderas att överväga att avsluta sorafenib-behandlingen (se avsnitt 4.8).

Hjärtischemi och/eller infarkt

I en randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbel-blind studie (studie 1, se avsnitt 5.1) var förekomsten av hjärtischemi/infarkt under behandlingsperioden högre i sorafenibgruppen (4,9 %) jämfört med placebogruppen (0,4 %). I studie 3 (se avsnitt 5.1) uppstod under behandlingsperioden hjärtischemi/infarkt för 2,7 % av sorafenib-behandlade patienter jämfört med 1,3 % i placebogruppen. Patienter med instabil hjärt-kärlsjukdom eller en nyligen genomgången hjärtinfarkt var exkluderade från dessa studier. Tillfälligt eller permanent avbrytande av behandlingen med sorafenib ska övervägas för patienter som utvecklar hjärtischemi och/eller infarkt (se avsnitt 4.8).

QT-förlängning

Sorafenib har visat sig förlänga QT/QTc-intervallet (se avsnitt 5.1), vilket kan leda till en ökad risk av ventrikulär arytmi. Använd sorafenib med försiktighet hos patienter som har, eller kan utveckla förlängning av QTc, såsom patienter med medfödd lång QT-syndrom, patienter som fått en hög kumulativ dos av antracyklinterapi, patienter som tar vissa antiarytmiska läkemedel eller andra läkemedel som kan leda till QT-förlängning, och läkemedel som ger upphov till elektrolytstörningar såsom hypokalemi, hypokalcemi, eller hypomagnesemi. Vid användning av sorafenib hos dessa patienter, bör periodisk övervakning med elektrokardiografi och kontroll av elektrolyter (magnesium, kalium, kalcium) övervägas.

Gastrointestinal perforation

Gastrointestinal perforation är en mindre vanlig biverkan och har rapporterats för färre än 1% av patienterna som behandlats med sorafenib. I vissa fall var detta inte relaterat till en synbar intraabdominell tumör. Behandling med sorafenib ska avbrytas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med svår leverfunktionsstörning (Child-Pugh C). Eftersom sorafenib till största delen elimineras via levern kan exponeringen vara förhöjd hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Samtidig warfarin behandling

Blödning eller stegring i International Normalized Ratio (INR) har rapporterats för enstaka patienter som tar warfarin under samtidig behandling med sorafenib. Patienter som samtidigt tar warfarin eller fenprokumon ska följas regelbundet med avseende på förändringar i protrombintid, INR eller blödningshändelser (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Sårläkningskomplikationer

Formella studier som visar sorafenibs effekt på sårläkning har ej genomförts. Tillfälligt avbrytande av behandlingen rekommenderas av försiktighetsskäl för patienter som ska genomgå större kirurgiska ingrepp. Det föreligger begränsad klinisk erfarenhet rörande tidsramen för återinsättande av terapi efter större kirurgiska ingrepp. Därför ska beslutet att återuppta behandlingen med sorafenib efter ett större kirurgiskt ingrepp baseras på en klinisk bedömning att sårläkning är adekvat.

Äldre

Fall av njursvikt har rapporterats. Monitorering av njurfunktionen ska övervägas.

Läkemedelsinteraktioner

Försiktighet bör iakttas när sorafenib administreras tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras/elimineras genom UGT1A1 (t.ex. irinotecan) eller UGT1A9-systemet (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttas när sorafenib administreras samtidigt med docetaxel (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med neomycin eller andra antibiotika som orsakar stora ekologiska störningar på mikrofloran i mage och tarm kan leda till att sorafenibs biotillgänglighet minskar (se avsnitt 4.5). Risken för lägre plasmakoncentration av sorafenib ska beaktas innan en antibiotikabehandling påbörjas.

Högre dödlighet har rapporterats hos patienter som har skivepitelcancer i lungorna och som behandlas med sorafenib i kombination med platinabaserad kemoterapi. I två randomiserade studier med patienter med icke-småcellig lungcancer, i subgruppen patienter med skivepitelcancer som behandlats med sorafenib som tilläggsbehandling till paclitaxel/carboplatin, var hazardkvoten (Hazard Ratio, HR) för total överlevnad 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) och som tilläggsbehandling till gemcitabin/cisplatin 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Ingen enskild dödsorsak dominerade, men en högre incidens av lungsvikt, blödningar och infektioner observerades hos patienter som behandlades med sorafenib som tilläggsbehandling till platinabaserad kemoterapi.

Sjukdomsspecifika varningar

Njurcellscancer

Högriskpatienter, enligt MSKCCs (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) metod för att bedöma prognos, inkluderades inte i fas III-studien för njurcellscancer (se studie 1 i avsnitt 5.1) och nytta-risk för dessa patienter har inte utvärderats.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inducerare av metabola enzym

Administrering av rifampicin under 5 dagar före administrering av en engångsdos med sorafenib, resulterade i en genomsnittlig minskning av sorafenibs AUC med 37 %. Andra inducerare av CYP3A4-aktivitet och/eller glukuronidering (t.ex. Johannesört [*Hypericum perforatum*], fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och dexametason) kan också öka metabolismen av sorafenib och därigenom minska koncentrationen av sorafenib.

CYP3A4-inhibitorer

Ketokonazol, en potent hämmare av CYP3A4, givet en gång dagligen under 7 dagar till friska manliga frivilliga förändrade inte genomsnittlig AUC efter en engångsdos på 50 mg sorafenib. Dessa data indikerar att en klinisk farmakokinetisk interaktion mellan sorafenib och CYP3A4-inhiberare ej föreligger.

CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9-substrat

Sorafenib hämmade CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9 *in vitro* med likartad styrka. I kliniska farmakokinetiska studier där sorafenib 400 mg 2 gånger dagligen gavs samtidigt med cyklofosamid, ett CYP2B6-substrat, eller paklitaxel, ett CYP2C8-substrat, resulterade inte i någon klinisk relevant hämning. Dessa data tyder på att sorafenib vid den rekommenderade dosen 400 mg 2 gånger dagligen inte är en hämmare av CYP2B6 eller CYP2C8 *in vivo*.

Dessutom resulterade samtidig behandling med sorafenib och warfarin, ett CYP2C9-substrat, inte i förändringar i det genomsnittliga värdet av PT-INR jämfört med placebo. Följaktligen är också risken för en klinisk relevant hämning av CYP2C9 *in vivo* med sorafenib låg. Patienter som tar warfarin eller fenpropionon ska dock kontrollera INR-värdena regelbundet (se avsnitt 4.4).

CYP 3A4, CYP2D6 och CYP2C19-substrat

Samtidig administrering av sorafenib och midazolam, dextrometorfan eller omeprazol, vilka är substrat för cytokrom CYP3A4, CYP2D6 respektive CYP2C19, förändrade inte exponeringen för dessa substanser. Detta visar på att sorafenib vare sig är en hämmare eller en inducerare för dessa cytokrom-P450-isoenzymer. En klinisk farmakokinetisk interaktion mellan sorafenib och substrat för dessa enzymer är därför inte trolig.

UGT1A1 och UGT1A9-substrat

Sorafenib hämmade glukuronidering via UGT1A1 och UGT1A9 *in vitro*. Den kliniska relevansen av detta fynd är inte känd (se nedan och avsnitt 4.4).

In vitro-studier av CYP-enzyminduktion

CYP1A2- och CYP3A4-aktiviteten hos odlade humana hepatocyter vilka samtidigt behandlades med sorafenib förändrades inte, vilket indikerar att sorafenib sannolikt inte inducerar CYP1A2 och CYP3A4.

P-gp-substrat

In vitro har det visats att sorafenib hämmar transportproteinet p-glycoprotein (P-gp). Ökad plasmakoncentration av P-gp substrat som digoxin kan inte uteslutas vid samtidig sorafenib-behandling.

Kombination med andra cytostatiska läkemedel

I kliniska studier har sorafenib givits tillsammans med vanlig doseringsregim av ett flertal andra cytostatiska läkemedel, inkluderande gemcitabin, cisplatin, oxaliplatin, paklitaxel, karboplatin, capecitabin, doxorubicin, irinotecan, docetaxel och cyklofosamid. Sorafenib har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiken för gemcitabin, cisplatin, karboplatin, oxaliplatin eller cyklofosamid.

Paklitaxel/karboplatin

- Administrering av paklitaxel (225 mg/m²) och karboplatin (AUC = 6) med sorafenib (≤400 mg två gånger dagligen), administrerat med ett 3 dagars uppehåll i sorafenibdoseringen (två dagar före och samma dag som administrering av paklitaxel/karboplatin), gav ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för paklitaxel.
- Samtidig administrering av paklitaxel (225 mg/m², en gång var tredje vecka) och karboplatin (AUC = 6) med sorafenib (400 mg två gånger dagligen, utan uppehåll i sorafenibdoseringen) gav en 47 % ökning av sorafenibexponering, en 29 % ökning av paklitaxelexponering och en 50 % ökning av 6-OH-paklitaxelexponering. Farmakokinetiken för karboplatin var oförändrad.

Dessa data indikerar att en dosjustering inte är nödvändig när paklitaxel och karboplatin administreras samtidigt som sorafenib med ett tre dagars uppehåll i sorafenibdoseringen (två dagar före och samma dag som administrering av paklitaxel/karboplatin). Den kliniska betydelsen av ökningen av sorafenib- och paklitaxel exponeringen, när det ges samtidigt som sorafenib utan doseringsuppehåll är okänd.

Capecitabin

Samtidig administrering av capecitabin (750–1050 mg/m² två gånger dagligen, dag 1–14 var 21 dag) och sorafenib (200 eller 400 mg två gånger dagligen, kontinuerlig administrering utan avbrott) resulterade inte i någon signifikant ändring av sorafenib exponering, men en 15–50 % ökning i capecitabinexponering och en 52 % ökning i 5-FUexponering. Den kliniska betydelsen av dessa små till måttliga ökning av capecitabin- och 5-FUexponering när det administreras samtidigt med sorafenib är okänd.

Doxorubicin/irinotecan

Samtidig behandling med sorafenib och doxorubicin resulterade i en 21 %-ig ökning av AUC för doxorubicin. Sorafenib givet samtidigt med irinotecan, vars aktiva metabolit SN-38 metaboliseras via UGT1A1-systemet, ökade AUC med 67–120 % för SN-38 och med 26–42 % för irinotecan. Dessa datas signifikans är ej känd (se avsnitt 4.4).

Docetaxel

Samtidig administrering av docetaxel (75 eller 100 mg/m² en gång var 21:a dag) och sorafenib (200 mg 2 gånger dagligen eller 400 mg 2 gånger dagligen, från dag 2 till dag 19 i en 21-dagars cykel med 3 dagars dosuppehåll kring docetaxeladministrering) resulterade i en ökning av docetaxels AUC och C_{max} med 36–80 % respektive 16–32 %. Försiktighet ska iakttagas när sorafenib ges samtidigt med docetaxel (se avsnitt 4.4).

Kombination med andra medel

Neomycin

Samtidig administrering med neomycin, ett icke-systemiskt antimikrobiellt medel som används vid eradikering av bakteriefloran i mage och tarm, påverkar den enterohepatiska recirkulationen av sorafenib (se avsnitt 5.2. Metabolism och elimination). Detta resulterar i en lägre sorafenibexponering. Hos friska frivilliga som behandlades med neomycin under 5 dagar sänktes den genomsnittliga sorafenib exponeringen med 54 %. Effekten av andra antibiotika har inte studerats men är sannolikt beroende av deras förmåga att påverka mikroorganismer med glukuronidas aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data rörande användning av sorafenib på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet inkluderande missbildningar (se avsnitt 5.3). På råttor visades att sorafenib och dess metaboliter passerade över placenta och sorafenib förväntas orsaka fosterskador. Sorafenib ska inte användas under graviditet om det inte är alldeles nödvändigt, och endast efter noggrant övervägande av moderns behov och riskerna för fostret.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling.

Amning

Det är inte känt om sorafenib passerar över i bröstmjölk. På djur passerade sorafenib och/eller dess metaboliter över till modersmjölk. Eftersom sorafenib kan skada barnets tillväxt och utveckling (se avsnitt 5.3), ska kvinnor inte amma under sorafenib-behandling (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Resultat från djurstudier visar att sorafenib kan sänka manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på sorafenibs effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Inget talar för att sorafenib påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De viktigaste allvarliga biverkningarna var myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedelsinducerad hepatit, blödning och hypertension/hypertensiv kris.

De vanligaste biverkningarna var diarré, trötthet, håravfall, infektion, hand-fot-hudreaktion (motsvarar palmar-plantar erytrodysestesi syndrom i MedDRA) och hudutslag.

Biverkningar rapporterade i flera kliniska prövningar eller efter marknadsföring är redovisade i tabell 1, enligt organklasssystemet (MedDRA) och efter frekvens. Frekvenserna är redovisade som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Alla biverkningar rapporterade i flera kliniska prövningar eller användning efter lansering

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	infektion	follikulit			
Blodet och lymfsystemet	lymfopeni	leukopeni neutropeni anemi trombocytopeni			
Immunsystemet			överkänslighetsreaktioner (inklusive hudreaktioner och urtikaria) anafylaktisk reaktion	angioödem	
Endokrina systemet		hypotyroidism	hypertyroidism		
Metabolism och nutrition	anorexi hypofosfatemi	hypokalcemi hypokalemi hyponatremi hypoglykemi	dehydrering		
Psykiska störningar		depression			
Centrala och perifera nervsystemet		perifer sensorisk neuropati dysgeusi	reversibel posterior leukoencefalopati*		encefalopati ^o
Oron och balansorgan		tinnitus			
Hjärtat		kronisk		QT-	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
		hjärtsvikt* myokardiell ischemi och infarkt*		förlängning	
Blodkärl	blödning (inkl. blödning i gastro- intestinal kanalen*, luftvägarna* och cerebral blödning*) hypertension	blodvallningar	hypertensiv kris*		aneurysmer och arteriella dissektioner
Andningsvägar bröstorg och mediastinum		snuva dysfoni	händelser liknande interstitiell lungsjukdom* (pneumonit, strålnings- pneumonit, akut andnöd etc.)		
Magtarm- kanalen	diarré illamående kräkning förstoppning	stomatit (inkluderar torr mun och glossodyn) dyspepsi dysfagi gastroesofagea l reflux	pankreatit gastrit gastrointestinal perforation*		
Lever och gallvägar			ökning av bilirubin och ikterus kolecystit kolangit	läkemedels- inducerad hepatit*	
Hud och subkutan vävnad	torr hud hudutslag alopeci handfot- hudreaktion* * erytem klåda	keratoakantom / skivepitelcanc er i huden exfoliativ dermatit akne hudfjällning hyperkeratos	eksem erytema multiforme	”radiation- recall”- dermatit Stevens- Johnson syndrom leukocyto- klastisk vaskulit toxisk epidermal nekrolys*	
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	artralgi	myalgi muskelspasme r		rabdomyol ys	
Njurar och urinvägar		njursvikt proteinuri		nefrotiskt syndrom	
Reproduktions- organ och		erektill dysfunktion	gynekomasti		

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
bröstkörtel					
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering s-stället	trötthet smärta (inkluderar mun, buken, skelett, tumörsmärta och huvudvärk) feber	asteni influensa-liknande sjukdom slemhinne-inflammation			
Undersökningar	viktminskning förhöjt amylas förhöjt lipas	övergående förhöjda transaminaser	övergående förhöjning av alkaliska fosfataser i blod onormalt INR-värde onormal protrombinnivå		

- * Biverkningarna kan vara livshotande eller ha dödlig utgång. Sådana biverkningar är antingen mindre vanliga eller ännu mindre frekventa än så.
- ** Hand-fot-hudreaktion motsvarar palmar-plantar erytrodysestesi syndrom i MedDRA.
- o Fall har rapporterats efter marknadsintroduktion.

Ytterligare information om speciella biverkningar

Kronisk hjärtsvikt

I företagsfinansierade kliniska prövningar rapporterades kronisk hjärtsvikt som en biverkan hos 1,9% av de patienter som blev behandlade med sorafenib (N=2276). I studie 11213 (RCC) rapporterades biverkningar förenliga med kronisk hjärtsvikt för 1,7% av de som behandlades med sorafenib och för 0,7% för de som fick placebo. I studie 100554 (HCC) rapporterades dessa händelser för 0,99% av de sorafenib-behandlade patienterna och 1,1% för de som fick placebo.

Ytterligare information om särskilda populationer

I kliniska studier förekom vissa biverkningar som hand-fot-hudreaktion, diarré, håravfall, viktminskning, hypertension, hypokalcemi och keratoakantom/skivepitelcancer i huden med betydligt högre frekvens hos patienter med differentierad tyreoidcancer jämfört med patienter i studierna för njurcells- eller levercellscancer.

Avvikelse i laboratorieundersökningar hos patienter med HCC (studie 3) och RCC (studie 1)

Förhöjt lipas och amylas rapporterades mycket ofta. Förhöjt lipas (CTCAE Grad 3 eller 4) förekom hos 11 % och 9% av patienterna i sorafenibgruppen i studie 1 (njurcellscancer) respektive studie 3 (levercellscancer) jämfört med 7% och 9 % av patienterna i placebogruppen. Amylasförhöjning (CTCAE Grad 3 eller 4) rapporterades för 1% och 2 % av patienterna i sorafenibgruppen i studie 1 respektive studie 3, jämfört med 3 % för patienterna i båda placebogruppen. I Studie 1 rapporterades klinisk pankreatit för 2 av 451 sorafenib-behandlade patienter (CTCAE Grad 4), 1 av 297 sorafenib-behandlade patienter i studie 3 (CTCAE grad 2), och 1 av 451 patienter (CTCAE Grad 2) i placebogruppen i studie 1.

Hypofosfatemi var ett mycket vanligt laboriefynd som noterades hos 45 % och 35 % av de sorafenib-behandlade patienterna jämfört med 12 % och 11 % av placebopatienterna i studie 1 respektive i studie 3. Hypofosfatemi (CTCAE Grad 3) (1–2 mg/dl) i studie 1 förekom hos 13 % av sorafenib-behandlade patienter och hos 3 % av patienterna i placebogruppen, i studie 3 hos 11 % av sorafenib-behandlade patienter och hos 2 % av patienter i placebogruppen. Inga fall av hypofosfatemi (CTCAE Grad 4) (<1 mg/dl) rapporterades för vare sig sorafenib- eller placebopatienterna i studie 1,

och 1 fall i placebogrupperna i studie 3. Etiologin bakom hypofosfatemi relaterad till sorafenib-behandling är inte känd.

Avvikande laboratoriefynd CTCAE Grad 3 eller 4 förekommer i $\geq 5\%$ av sorafenib-behandlade patienter och inkluderar lymfopeni och neutropeni.

I studie 1 och studie 3 rapporterades hypokalcemi hos respektive 12% och 26,5% av de sorafenib-behandlade patienterna jämfört med respektive 7,5% och 14,8% hos placebopatienterna. De flesta rapporterna av hypokalcemi var av mild grad (CTCAE grad 1 och 2). I studie 1 och studie 3 förekom hypokalcemi (6,0–7,0 mg/dl) CTCAE grad 3 hos respektive 1,1% och 1,8% av de sorafenib-behandlade patienterna och respektive 0,2% och 1,1% hos patienterna i placebogrupperna, och hypokalcemi (<6,0 mg/dl) CTCAE grad 4 förekom hos respektive 1,1% och 0,4% hos sorafenib-behandlade patienter och respektive 0,5% och 0% hos patienterna i placebogrupperna. Etiologin bakom hypokalcemi relaterad till sorafenib är inte känd.

I studie 1 och 3 observerades sänkt kalium hos 5,4 % och 9,5 % av patienterna behandlade med sorafenib jämfört med 0,7 % respektive 5,9 % hos placebopatienterna. De flesta rapporterna av hypokalemi var av mild grad (CTCAE grad 1). I dessa studier inträffade hypokalemi CTCAE grad 3 hos 1,1 % och 0,4 % av patienterna behandlade med sorafenib och 0,2 % respektive 0,7 % av patienterna i placebogrupperna. Det fanns inga rapporter om hypokalemi CTCAE grad 4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av sorafenib. Den högsta dos sorafenib som studerats kliniskt är 800 mg 2 gånger dagligen. De biverkningar som sågs vid denna dos var huvudsakligen diarré och hudbiverkningar. I händelse av misstänkt överdos ska, när så krävs, administreringen av sorafenib stoppas och understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE05

Sorafenib är en multikinashämmare som har visat både antiproliferativa och antiangiogenetiska effekter *in vitro* och *in vivo*.

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Sorafenib är en multikinashämmare som hämmar tumörcellsproliferationen *in vitro*. Sorafenib hämmar tumörtillväxten hos ett brett spektrum av human tumörvävnad implanterad hos möss utan tymus. Dessutom sker en reduktion av angiogenesisen i de implanterade tumörerna. Sorafenib hämmar aktiviteten i flera målenzym förekommande i tumörceller (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT och

FLT-3) och i tumörkärl (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 och PDGFR- β). RAF-kinaser är serine/threonin kinaser, medan c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 och PDGFR- β är tyrosinkinaser.

Klinisk effekt

Säkerheten och effekten av sorafenib har studerats på patienter med levercellscancer (HCC), avancerad njurcellscancer (RCC) och på patienter med differentierad tyreoidcancer (DTC).

Levercellscancer

Studie 3 (studie 100554) var en fas III, internationell, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie på 602 patienter med levercellscancer. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var jämförbara mellan sorafenib och placebogruppen med hänsyn till ECOG status (status 0: 54 % vs. 54 %; status 1: 38 % vs. 39 %; status 2: 8 % vs. 7 %), TNM stadie (stadie I: <1 % vs. <1 %; stadie II: 10,4 % vs. 8,3 %; stadie III: 37,8 % vs. 43,6 %; stadie IV: 50,8 % vs. 46,9 %), och BCLC stadie (stadie B: 18,1 % vs. 16,8 %; stadie C: 81,6 % vs. 83,2 %; stadie D: <1 % vs. 0 %).

Studien avbröts efter att en planerad interimanalys med avseende på total överlevnad (OS) visat effekt som överskred den fördefinierade gränsen för statistisk signifikans vid denna interimanalys. Denna överlevnadsanalys visade statistiskt signifikant fördel för sorafenib jämfört med placebo när det gällde total överlevnad (HR: 0,69, $p = 0,00058$, se tabell 2).

Det finns endast begränsat med data från denna studie för patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och endast en patient med Child-Pugh C har inkluderats.

Tabell 2: Effekresultat från studie 3 (study 100554) vid levercellscancer

Effektmått	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-värde	HR (95% CI)
Total överlevnad (OS) [median, veckor (95% CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Tid till Progression (TTP) [median, veckor (95% CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI=Konfidensintervall, HR=Hazard ratio (hasardkvot sorafenib över placebo)

* statistiskt signifikant eftersom p-värdet var lägre än den förspecificerade O'Brien Fleming-gränsen för statistisk signifikans på 0,0077

** oberoende radiologisk undersökning

I en annan fas III, internationell, multicenter, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie (Studie 4, 11849) utvärderades den kliniska nyttan av sorafenib hos 226 patienter med avancerad levercellscancer. Denna studie, som genomfördes i Kina, Korea och Taiwan, styrkte fynden från Studie 3 med avseende på den positiva nytta-riskprofilen för sorafenib (HR (OS): 0,68, $p=0,01414$).

I de förspecificerade stratifieringsfaktorerna (ECOG status, förekomst eller avsaknad av makroskopisk invasion av kärlen och/eller extrahepatisk tumörspridning) för både Studie 3 och 4 var den relativa risken konsekvent till sorafenibs fördel jämfört med placebo. Exploratoriska subgruppsanalyser antyder att patienter med fjärrmetastasering vid baslinjen fick mindre uttalad behandlingseffekt.

Njurcellscancer

Säkerheten och effekten av sorafenib vid behandling av avancerad njurcellscancer har undersökts i två kliniska studier:

Studie I (studie 11213) var en fas III, multicenter, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie på 903 patienter. Bara patienter med klarcellig njurcancer och god eller intermediär prognos enligt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) inkluderades. De primära effektmåten var överlevnad och progressionsfri överlevnad.

Ungefär hälften av patienterna hade funktionsstatus motsvarande ECOG 0, och hälften av patienterna hade god prognos enligt MSKCC.

Progressionsfri överlevnad utvärderades genom en blindad oberoende radiologisk undersökning i enlighet med RECIST. Analysen av progressionsfri överlevnad utfördes efter 342 händelser hos 769 patienter. Medianvärdet för den progressionsfria överlevnaden var 167 dagar för patienter randomiserade till sorafenib jämfört med 84 dagar för patienter som fick placebo (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35–0,55; $p < 0,000001$). Ålder, prognos enligt MSKCC, funktionsstatus enligt ECOG och tidigare behandling påverkade inte behandlingens effekt.

En interimanalys (en andra interimanalys) av överlevnad utfördes vid 367 dödsfall bland 903 patienter. Det nominella alfa-värdet för denna analys var 0,0094. Medianöverlevnaden var 19,3 månader för patienter randomiserade till sorafenib jämfört med 15,9 månader för patienterna som fick placebo (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63–0,95; $p = 0,015$). Vid tidpunkten för denna analys hade ungefär 200 patienter förts över till sorafenib från placebo.

Studie 2 var en fas II-studie på patienter med metastaserande maligniteter, inklusive RCC. Patienter med stabil sjukdom vid behandling med sorafenib randomiserades till placebo eller fortsatt sorafenib-behandling. Progressionsfri överlevnad för patienter med RCC var signifikant längre för patienter i sorafenibgruppen (163 dagar) jämfört med dem i placebogruppen (41 dagar) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

QT-intervall förlängning

En klinisk farmakologistudie registrerade QT/QTc-mätningar hos 31 patienter före och efter behandling. Efter en 28-dagars behandlingscykel, då maxkoncentrationen av sorafenib erhållits, var QTcB förlängd med 4 ± 19 msec och QTcF med 9 ± 18 msec jämfört med placebo vid start. Ingen patient visade ett QTcB eller QTcF > 500 msec under EKG övervakningen efter behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alla grupper av den pediatrika populationen för njur- och njurbäckencancer (med undantag för nefroblastom, nefroblastomatos, klarcellssarkom, mesoblastisk nefrom, cancer i njurmedulla och rhabdoid njurtumör) och lever samt intrahepatisk gallgångscancer (med undantag för hepatoblastom) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter administrering av sorafenibtablett är den genomsnittliga relativa biotillgängligheten 38–49 %, i jämförelse med en oral lösning. Den absoluta biotillgängligheten är inte känd. Efter oral administrering når sorafenib den högsta plasmakoncentrationen inom cirka 3 timmar. När sorafenib ges samtidigt med en fettrik måltid reduceras absorptionen med 30 % jämfört med vid intag på fastande mage.

Medelvärden för C_{max} och AUC ökade mindre än proportionellt för doser över 400 mg två gånger dagligen. *In vitro* är bindningen till plasmaproteiner 99,5 % för sorafenib.

Upprepad dosering av sorafenib under 7 dagar resulterade i en 2,5- till 7-faldig ackumulering jämfört med enstaka dos. Jämvikt i plasmakoncentrationen av sorafenib uppnås inom 7 dagar, med en kvot mellan högsta och lägsta (peak/trough) medelkoncentration på mindre än 2.

Metabolism och eliminering

Sorafenibs halveringstid är ungefär 25–48 timmar. Primärt metaboliseras sorafenib i levern och genomgår oxidativ metabolism, via CYP3A4, liksom glukuronidering via UGT1A9. Konjugat av sorafenib kan klyvas i magtarmkanalen genom bakteriell glukuronidasaktivitet, vilket leder till reabsorption av icke konjugerad aktiv substans. Samtidig administrering av neomycin påverkar denna process och sänker sorafenibs genomsnittliga biotillgänglighet med 54 %.

Sorafenib står för ungefär 70–85 % av de analyserade metaboliterna i plasma vid steady-state. Åtta metaboliter har identifierats för sorafenib, fem av dessa har påvisats i plasma. Sorafenibs huvudsakliga metabolit i plasma, pyridin N-oxid, visar *in vitro* en effekt som liknar den för sorafenib. Denna metabolit utgör ungefär 9–16 % av metaboliter vid jämvikt i plasmakoncentrationen.

Efter oral administrering av en lösning innehållande 100 mg sorafenib återfanns 96 % av dosen inom 14 dagar, 77 % av dosen utsöndrades via feces och 19 % via urinen som glukuroniderade metaboliter. Oförändrat sorafenib, uppskattningsvis 51 % av dosen, återfanns i feces men inte i urin, vilket indikerar att utsöndring via gallan av oförändrad aktiv substans kan bidra till eliminationen av sorafenib.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Analyser av demografiska data visar att det inte föreligger någon relation mellan farmakokinetik och ålder (upp till 65 år), kön eller kroppsvikt.

Pediatrika patienter

Inga studier har gjorts för att undersöka sorafenibs farmakokinetik hos barn.

Ras

Det föreligger inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader mellan kaukasiska och asiatiska patienter.

Nedsatt njurfunktion

I fyra fas I studier var exponeringen för sorafenib vid steady-state likartad hos patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion som hos patienter med normal njurfunktion. I en klinisk farmakologistudie (400 mg sorafenib i enkeldos), sågs ingen relation mellan sorafenib exponering och njurfunktion på patienter med normal njurfunktion, mildt måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Inga data finns för dialyskrävande patienter.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med levercellscancer med Child-Pugh A eller B med nedsatt leverfunktion (lätt till måttlig), var exponeringsgraden jämförbar med den grad som observerats hos patienter med normal leverfunktion. Sorafenibs farmakokinetik hos Child-Pugh A och B patienter utan levercellscancer överensstämde med farmakokinetiken hos friska frivilliga. Det finns inga data för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, (Child-Pugh C). Sorafenib elimineras till största delen via levern, därför kan exponeringen vara förhöjd i denna patientgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sorafenibs prekliniska säkerhetsprofil har studerats på mus, råtta, hund och kanin. Toxicitetstudier med upprepad dosering gav förändringar (degeneration och regeneration) i olika organ vid lägre exponeringsnivå än den förväntade vid klinisk användning (baserad jämförelser av AUC).

Efter upprepad dosering till unga och växande hundar observerades effekter på ben och tänder vid lägre exponeringsnivå än den kliniska exponeringsnivån. Förändringarna bestod av oregelbunden förtjockning av den femorala epifysplattan, hypocellularitet av benmärgen vid sidan om den

förändrade epifysplattan, och förändringar av dentinsammansättningen. Liknande effekter observerades inte hos vuxna hundar.

Standardprogrammet av genotoxicitetsstudier genomfördes och positiva resultat erhöles i form av ökning av strukturella kromosomavvikelser i en klastogenicitetstest *in vitro* på däggdjursceller (CHO celler från kinesisk hamster) i närvaro av metabolisk aktivering. Sorafenib var inte genotoxiskt i Ames test eller i mus mikrokärntestet *in vivo*. En biprodukt i tillverkningsprocessen, vilken även finns i den slutliga aktiva substansen (<0,15 %), testade positivt med avseende på mutagenicitet i en bakteriecelltest (Ames test) *in vitro*. Sorafenib-batchen som testades med standardbatteriet av genotoxicitetsrester innehöll 0,34 % PAPE.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med sorafenib.

Inga specifika djurstudier med sorafenib har utförts för att utvärdera effekten på fertilitet. En önskad effekt på manlig och kvinnlig fertilitet kan dock förväntas eftersom studier med upprepad dosering på djur har visat förändringar på han- och hondjurens reproduktionsorgan vid exponering lägre än den som förekommer vid klinisk användning (baserat på AUC). Typiska förändringar bestod av degenerering och tillbakabildande av testis, bitestiklar, prostata och sädesblåsorna hos råttor. Honrättor visade en central nekros av corpora lutea och avstannad follikelutveckling i ovarierna. Hundar visade tubulär degenerering i testiklarna och oligospermi.

Sorafenib är embryotoxiskt och teratogent när det ges till råttor och kaniner vid exponering lägre än vid klinisk användning. Observerade effekter inkluderar sänkt kroppsvikt på moder och foster, en ökad frekvens av fetal resorption och ett ökat antal yttre och visceral missbildningar.

Miljöriskbedömningsstudier har visat att sorafenibtosylat kan vara persistent, bioackumulativt och toxiskt i miljön. Information om miljöriskbedömning finns tillgänglig i EPAR för detta läkemedel (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

Hypromellos 2910 (E464)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurilsulfat (E514)

Tabletthölje:

Hypromellos 2910 (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

För Aluminium-OPA/Alu/PVC blister:

2 år.

För Aluminium-PVC/PE/PVDC blister:

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För Aluminium-OPA/Alu/PVC blister:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För Aluminium-PVC/PE/PVDC blister:

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

56 eller 112 filmdragerade tabletter i aluminium-PVC/PE/PVDC-bliester.

56 x 1 eller 112 x 1 filmdragerade tabletter i aluminium-PVC/PE/PVDC perforerade endosblister.

60 filmdragerade tabletter i aluminium-OPA/Alu/PVC-bliester.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan vara en potentiell miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37058

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.6.2020