

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sorafenib ratiopharm 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg sorafenibia (tosylaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5,37 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”TV” ja toiselle puolelle ”S3”.

Koko: Tabletin halkaisija on noin 11 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hepatosellulaarinen karsinooma

Sorafenib ratiopharm on tarkoitettu heptosellulaarista karsinoomaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Munuaissyöpä

Sorafenib ratiopharm 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 ratiopharm -valmisteella annettavaa hoitoa.

Annostus

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

Hoitoa jatketaan niin kauan, kun 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 hepatosellulaarista karsinoomaa (HCC) tai edennyttä munuaissyöpää (RCC) hoidettaessa, on Sorafenib ratiopharm -annosta pienennettävä kahteen 200 mg:n tablettiin sorafenibia kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Jos annosta on pienennettävä edelleen, Sorafenib ratiopharm -annosta voidaan pienentää 400 mg:aan sorafenibia vuorokaudessa (kaksi 200 mg:n tablettia 12 tunnin välein) ja tarvittaessa edelleen pienentää yhteen 200 mg:n tablettiin kerran vuorokaudessa. Ei-hematologisten haittavaikutusten parannuttua Sorafenib ratiopharm -annosta voidaan suurentaa.

Pediatriset potilaat

Sorafenib ratiopharm -valmisteen turvallisuutta ja tehoa < 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 yhdessä vesilasillisen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset

Ihohaitat

Sorafenibin tavallisimpia haittavaikutuksia ovat kämmenten ja jalkapohjien ihoon kohdistuvat haitat (palmoplantaarinen erytrodysestesia) sekä ihottuma. Ihottuma ja kämmen-jalkapohjareaktio ovat vaikeusasteeltaan yleensä CTC:n (Common Toxicity Criteria) luokituksen mukaan luokkaa 1 tai 2, ja ne ilmaantuvat yleensä kuuden ensimmäisen sorafenibihoitoviikon 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).

Hypoglykemia

Sorafenibihoitojen aikana on raportoitu tapauksia, joissa verensokeri on laskenut. Joissakin tapauksissa

verensokerin lasku on aiheuttanut kliinisiä oireita ja vaatinut sairaalahoitoa potilaan tajunnan menetyksen vuoksi. Jos oireista hypoglykemiaa ilmenee, on sorafenibihoito tilapäisesti keskeytettävä. Verensokeripitoisuus on tarkastettava säännöllisesti diabetesta sairastavilla potilailla, jotta voidaan arvioida onko diabeteslääkkeen annostusta tarpeen muuttava.

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 sorafenibihoiton lopettamista kokonaan (ks. kohta 4.8).

Verenvuoto

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

Sydänlihasiskemia ja/tai -infarkti

Satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus 1, ks. kohta 5.1) hoidon aikaisten sydänlihasiskemia/-infarktitapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi sorafenibia käyttäneiden potilaiden ryhmässä (4,9 %) kuin lumelääkettä käyttäneiden ryhmässä (0,4 %). Tutkimuksessa 3 (ks. kohta 5.1) hoidon aikaisten sydänlihasiskemia/-infarktitapahtumien ilmaantuvuus oli 2,7 % sorafenibia käyttäneillä potilailla, kun ilmaantuvuus lumelääkeryhmässä oli 1,3 %. Näistä tutkimuksista oli suljettu pois potilaat, joilla oli epästabili sepelvaltimotauti tai jotka olivat vastikään sairastaneet sydäninfarktin. Sorafenibihoiton keskeyttämistä väliaikaisesti tai pysyvästi on syytä harkita, jos ilmenee sydänlihasiskemiaa ja/tai sydäninfarkti (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 Sorafenib ratiopharm -hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

QT-aajan piteneminen

Sorafenibin on osoitettu pidentävän QT/QTc-aikaa (ks. kohta 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.

Ruoansulatuskanavan perforaatio

Ruoansulatuskanavan 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 sorafenibialtistus kasvaa tavallista suuremmaksi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (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 ja sorafenibia samanaikaisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Haavojen paranemiskomplikaatiot

Kohdistettuja tutkimuksia sorafenibin vaikutuksesta haavojen 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.

lääkkäät 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-reittejä (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 pitoisuudelle plasmassa tulee ottaa huomioon.

Suurempaa kuolleisuutta on raportoitu keuhkojen levyepiteelisyöpää sairastavilla potilailla, joita hoidettiin sorafenibillä yhdessä platinapohjaisen kemoterapia-aineen kanssa. Kahdessa satunnaistetussa ei-pienisoluisuista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, todettiin riskisuhteeksi kokonaiseloonjäämiselle 1,81 (95 %:in luottamusväli: 1,19 - 2,74) keuhkojen levyepiteelisyöpää sairastavien alaryhmässä, joita hoidettiin sorafenibillä yhdessä karboplatiinin/paklitakselin kanssa, ja yhdessä gemitabiinin/sisplatiinin kanssa 1,22 (95 %:in luottamusväli: 0,82 - 1,80). Mikään yksittäinen kuolinsyy ei ollut hallitseva, mutta hengitysvajauksen, verenvuotojen ja infektioiden esiintymistiheys oli korkeampi potilailla, joita hoidettiin sorafenibillä 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 tabletti, 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-entsyymin aktiivisuutta ja/tai glukuronidaatiota indusoivat aineet (esim. *Hypericum perforatum*, joka tunnetaan myös mäkituismana, 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 syklofosamidin (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. kohta 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 viimeainituille lääkeaineille. 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-reittien 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 kuljettajaproteiini p-glykoproteiinia (P-gp) *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, ei johtanut merkittävään vaikutukseen paklitakselin farmakokinetiikkaan.
- 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 %:n kasvuun sorafenibin altistuksessa, 29 %:n kasvuun paklitakselin altistuksessa ja 50 %:n 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). Sorafenibin ja paklitakselin altistuksen lisääntymisen mahdollista kliinistä merkitystä sorafenibin jatkuvan samanaikaisen annostelun yhteydessä ei tunneta.

Kapesitabiini

Kapesitabiinin ($750\text{--}1050 \text{ mg/m}^2$ 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 johti 15–50 %:n kasvuun kapesitabiinin altistuksessa ja 0–52 %:n 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 doksorubisiin 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

Neomysiiniin (ei-systeeminen antimikrobinen lääkeaine, jota käytetään gastrointestinaalisen mikrobiflooran

eradikointiin) samanaikainen antaminen häiritsee sorafenibin enterohepaattista kiertoa (ks. kohta 5.2 Aineenvaihdunta 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 glukuronidaasiaktiiviteettia.

4.6 Hedelmällisyys, 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.

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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Tärkeimmät vakavat haittavaikutukset olivat sydäninfarkti/sydänlihaskemia, 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 luokituksessa) 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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä 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 reaktio	angioedeema	
Umpieritys		hypotyreoosi	hypertyreoosi		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	ruokahaluttomuus, hypofosfatemia	hypokalsemia, hypokalemia, hyponatremia, hypoglykemia	kuivuminen		
Psyykkiset häiriöt		depressio			
Hermosto		perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriö	posteriorinen reversiibeli leukoencefalopatia (RPLE)*		enkefalopatia ^o
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus			
Sydän		kongestiivinen sydämen vajaatoiminta*, sydänlihasiskemia ja -infarkti*		QT-ajan piteneminen	
Verisuonisto	verenvuoto (mukaan lukien ruoansulatuskanavan* ja hengitysteiden* verenvuoto sekä aivoverenvuoto*), kohonnut verenpaine	punoitus	hypertensiivinen kriisi*		aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		nuha, dysfonia	interstitiaalista keuhkosairautta muistuttavat oireet* (pneumoniitti, sädehoitoon liittyvä pneumoniitti, akuutit hengitysvaikeudet jne.)		
Ruoansulatuselimistö	ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus	stomatiitti (mukaan lukien kuivasuus ja glossodynia), dyspepsia, nielemisvaikeudet, gastroesofageaalinen refluksisairaus	pankreatiitti, gastriitti, ruoansulatuskanavan perforaatiot*		
Maksa ja sappi			bilirubiiniarvon suureneminen ja ikterus, kolekystiitti, kolangiitti	lääkkeen indusoima hepatiitti *	
Iho ja ihonalainen kudος	kuivaihoisuus, ihottuma, hiusten lähtö, kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio**, punoitus, kutina	keratoakantooma / ihon okasolusyöpä, eksfoliatiivinen dermatiitti, akne, ihon kesiminen, hyperkeratoosi	ekseema, <i>erythema multiforme</i>	sädehoidolle altistuneen ihon dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, leukosytoklastinen vaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu	lihaskipu, lihaskouristukset		rabdomyolyysi	
Munuaiset ja virtsatiet		munuaisten vajaatoiminta, proteiuria		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 amylaasiaktiivisuus, suurentunut lipaasiaktiivisuus	ohimenevä transaminaasiarvojen suureneminen	ohimenevä veren AFOS-pitoisuuden 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 luokituksen mukaan.
- o Tapauksia on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Lisätietoa joistakin haittavaikutuksista

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Yrityksen teettämässä kliinisissä tutkimuksissa 1,9 %:lla sorafenibihoitoa saaneista potilaista (n = 2 276) 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 keratoakantoomaa / ihon okasolusyöpää, esiintyi huomattavasti useammin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa sairastavilla potilailla verrattuna munuaissyöpää tai heptosellulaarista 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 (6,0–7,0mg/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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE05

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Sorafenibi on multikinaasi-inhibiittori, joka vähentää kasvainsolujen proliferaatiota *in vitro*. Sorafenibi estää useiden ihmiskasvaimien ksenograftien kasvua kateenkorvattomissa hiirissä; samanaikaisesti kuin 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 reseptorityrosiinikinaaseja.

Kliininen teho

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

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) tehoa koskevat tulokset heptosellulaarisessa karsinoomassa.

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

* tilastollisesti merkitsevä, koska p-arvo alle etukäteen sovitun 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 heptosellulaarista 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 stratifointitekijöiden 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 (RCC) 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 keskisuurisen riskin ryhmään. Tutkimuksen ensisijaiset päätemuuttujat olivat kokonaiseloonjäämisosuuksien sekä progressiivisen elinaikan (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 kokonaiseelossaoloaikaan koskeva välianalyysi (toinen välianalyysi). Tämän analyysin nimellinen alfa-arvo oli 0,0094. Sorafenibihoitoa saaneiden potilaiden eloonjäämisaikojen mediaani oli 19,3 kuukautta ja lumelääkettä saaneiden potilaiden mediaanieloonjäämisaika 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 hoitajakson jälkeen, sorafenibipitoisuuden 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 suoritetussa EKG-seurannassa (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset sorafenibin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa seuraavissa käyttöaiheissa: munuais- ja munuaisallaskarsinoma (poislukien nefroblastooma, nefroblastomatoosi, kirkassolusarkooma, mesoblastinen nefrooma, munuaisten medullaarinen karsinoma ja munuaisten rabdoidinen tuumori) ja maksan ja intrahepaattisten sappiteiden karsinoma (poislukien hepatoblastooma) ja erilaistunut kilpirauhaskarsinoma (ks. kohta 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 oraalisesta annosta. Kun sorafenibia annettiin runsaasti rasvaa sisältävän aterian yhteydessä, väheni sorafenibin imeytyminen 30 % verrattuna paastotilanteeseen.

Keskimääräiset C_{max} - ja pitoisuuspinta-ala-arvot suurenevät 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.

Sorafenibin vakaan tilan pitoisuus arvioitiin erilaistunutta kilpirauhaskarsinoomaa (DTC), munuaissyöpää (RCC) ja hepatosellulaarista karsinoomaa (HCC) sairastavilla potilailla käytettäessä annosta 400 mg kaksi kertaa päivässä. Korkein keskimääräinen pitoisuus havaittiin erilaistunutta DTC:tä sairastavilla potilailla (noin kaksinkertainen verrattuna RCC:tä ja HCC:tä sairastaviin potilaisiin), vaikka vaihtelevuus oli korkea kaikilla tuumorityypeillä. Syytä korkeampaan pitoisuuteen DTC potilailla ei tunneta.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Sorafenibin eliminaation puoliintumisaika on n. 25–48 tuntia. Sorafenibin metabolia tapahtuu pääasiassa maksassa. Sorafenibi metaboloituu pääasiassa maksassa CYP3A4:n välittämän oksidaation sekä UTG1A9:n välittämän glukuronidaation kautta. Bakteerien glukuronidaasiaktiiviteetti saattaa hajottaa sorafenibikonjugaatit ruoansulatuskanavassa 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 %:sta plasmassa kiertävistä analyysituotteista. On identifioitu kahdeksan sorafenibin aineenvaihduntatuotetta, 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 glukuronidimetaboliitteina. 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 sapon mukana.

Erityisryhmien farmakokinetiikkaa

Demografisten tietojen perusteella näyttää siltä, että toisaalta farmakokinetiikan ja toisaalta iän (65 ikävuoteen 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

samansuuruisiksi terveillä koehenkilöillä sekä potilailla, joilla oli 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 heptosellulaarista karsinoomaa (HCC) sairastaville potilaille, joilla oli Child Pugh A tai B (lievästä keskivaikeaan) maksan vajaatoiminta, potilaiden altistumiset olivat keskenään samansuuruiset ja osuivat samaan vaihteluväliin kuin potilailla, joilla ei ollut maksan vajaatoimintaa. Sorafenibin farmakokinetiikka Child Pugh A ja B maksan vajaatoimintapotilailla, joilla ei ollut heptosellulaarista karsinoomaa, oli samanlainen kuin terveillä vapaaehtoisilla. Ei ole tietoja potilaista, joilla on Child Pugh C -asteinen (vaikea) maksan vajaatoiminta. Koska sorafenibi poistuu pääasiassa maksateitse, 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 yhteydessä (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 viereisen 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* hiirten mikrotumatutkimuksessa. Tuotantovaiheen aikana syntyy välituote, jota on myös lopullisessa vaikuttavassa aineessa (< 0,15 %), ja tämä yhdiste antoi positiivisen mutageenisuustutkimustuloksen *in vitro* bakteerisoluisissa (Amesin testissä). Tavanomaista genotoksisuustestausta varten tarkoitetuissa 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 yhteydessä (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 pieneminen, suurentunut resorboituneiden sikiöiden lukumäärä ja suurentunut määrä sekä viskeraalielinten kehityshäiriöitä että kehityshäiriöitä, jotka näkyvät ulkoisesti.

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 lääkeaineen julkisesta arviointilausunnosta (EPAR) (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa,
natriumlauryylisulfaatti,
kroskarmelloosinatrium,
hypromelloosi,
magnesiumstearaatti (kasviperäinen).

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi,
makrogoli,
titaanidioksidi (E 171),
punainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/Aclar/PVC-Al-läpipainopakkaukset ja OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 28, 30, 56 ja 112 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa tai
112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa, perforoiduissa läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

35661

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.9.2019