

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sorafenib Sandoz 400 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg sorafenibu (vo forme tozylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele až takmer biele, oválne, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane a na druhej strane hladké s rozmermi 20,1 mm x 10,1 mm $\pm$ 5 %.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hepatocelulárny karcinóm

Sorafenib Sandoz je indikovaný na liečbu hepatocelulárneho karcinómu (pozri časť 5.1).

Karcinóm renálnych buniek

Sorafenib Sandoz je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom renálnych buniek, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba založená na interferóne alfa alebo interleukíne-2 alebo sa považujú za nevhodných pre takúto liečbu.

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy

Sorafenib Sandoz je indikovaný na liečbu pacientov s progredujúcim, lokálne pokročilým alebo metastázujúcim, diferencovaným (papilárnym/folikulárnym/z Hürthleho buniek) karcinómom štítnej žľazy, refraktérnym na liečbu rádioaktívnym jódom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Sorafenibom Sandoz má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protirakovinovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Sorafenibu Sandoz u dospelých je 400 mg sorafenibu (jedna 400 mg tableta) dvakrát denne (zodpovedá celkovej dennej dávke 800 mg).

Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Úpravy dávkovania

Manažment podozrení na nežiaduce liekové reakcie si môže vyžadovať dočasné prerušenie alebo zníženie dávky v liečbe sorafenibom.

Ak je nevyhnutné zníženie dávky počas liečby hepatocelulárneho karcinómu (hepatocellular carcinoma, HCC) a pokročilého karcinómu renálnych buniek (renal cell carcinoma, RCC), dávka Sorafenibu Sandoz sa má znížiť na 400 mg sorafenibu jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Ak je nevyhnutné zníženie dávky počas liečby diferencovaného karcinómu štítnej žľazy (differentiated thyroid carcinoma, DTC), dávka Sorafenibu Sandoz sa má znížiť na 600 mg sorafenibu denne v rozdelených dávkach (jedna tableta po 400 mg a jedna tableta po 200 mg s odstupom dvanásť hodín). Ak je nevyhnutné ďalšie zníženie dávky, dávka Sorafenibu Sandoz sa môže ďalej znížiť na 400 mg sorafenibu denne v rozdelených dávkach (dve tablety po 200 mg s odstupom dvanásť hodín), a ak je to nevyhnutné, následne na jednu tabletu po 200 mg jedenkrát denne. Po zlepšení nehematologických nežiaducich reakcií sa dávka Sorafenibu Sandoz môže zvýšiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Sorafenibu Sandoz u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávky (pacienti nad 65 rokov).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch vyžadujúcich dialýzu (pozri časť 5.2).

U pacientov s rizikom renálnej dysfunkcie sa odporúča monitorovanie rovnováhy tekutín a elektrolytov.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s Childovou-Pughovou klasifikáciou poruchy funkcie pečene stupeň A alebo B (mierna až stredne závažná) sa nevyžaduje úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s Childovou-Pughovou klasifikáciou poruchy funkcie pečene stupeň C (závažná) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Sorafenib sa odporúča podávať bez jedla alebo s jedlami s nízkym alebo stredným obsahom tuku. Ak chce pacient požiť jedlo s vysokým obsahom tuku, tablety sorafenibu sa majú užiť najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Tablety sa majú zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dermatologické toxicity

Kožná reakcia ruka-noha (palmárno-plantárna erytrodyzestézia) a vyrážka predstavujú najčastejšie nežiaduce liekové reakcie sorafenibu. Vyrážka a kožná reakcia ruka-noha sú podľa kritérií CTC (Common Toxicity Criteria) zvyčajne stupňa 1 a 2 a spravidla sa vyskytnú počas prvých šiestich týždňov liečby sorafenibom. Manažment dermatologických toxicít môže zahŕňať lokálne liečby na zmiernenie príznakov, dočasné prerušenie liečby a/alebo úpravu dávky sorafenibu, alebo v závažných alebo v pretrvávajúcich prípadoch trvalé ukončenie liečby sorafenibom (pozri časť 4.8).

Hypertenzia

U pacientov liečených sorafenibom sa pozoroval zvýšený výskyt arteriálnej hypertenzie. Hypertenzia bola zvyčajne mierna až stredne závažná, prejavovala sa v rannom štádiu priebehu liečby a ustúpila po vykonaní bežnej antihypertenznej liečby. Pravidelne sa má sledovať krvný tlak a, ak je to potrebné, liečiť podľa bežnej medicínskej praxe. V prípadoch závažnej alebo pretrvávajúcej hypertenzie alebo hypertenznej krízy sa napriek začatiu antihypertenznej liečby má zvážiť aj trvalé ukončenie liečby sorafenibom (pozri časť 4.8).

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených sorafenibom hlásené prípady syndrómu z rozpadu nádoru, niektoré smrteľné. Rizikové faktory TLS zahŕňajú vysokú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú nedostatočnosť obličiek, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Pacienti musia byť pozorne sledovaní a okamžite liečení podľa klinickej indikácie, a musí sa zvážiť profylaktická hydratácia.

Aneurizmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby sorafenibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma v anamnéze.

Hypoglykémia

Počas liečby sorafenibom bol hlásený pokles hladiny glukózy v krvi, v niektorých prípadoch s klinickými príznakmi, ktoré si v dôsledku straty vedomia vyžadovali hospitalizáciu. V prípade symptomatickej hypoglykémie sa má liečba sorafenibom dočasne prerušiť. U diabetických pacientov sa má hladina glukózy v krvi pravidelne kontrolovať, aby sa zistilo, či je potrebné upraviť dávku antidiabetického lieku.

Hemorágia

Po podaní sorafenibu sa môže prejaviť zvýšené riziko krvácania. Ak si nejaké krvácanie vyžaduje lekársky zákrok, odporúča sa zvážiť trvalé ukončenie liečby sorafenibom (pozri časť 4.8).

Srdcová ischémia a/alebo infarkt

V randomizovanom, placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní (skúšanie 1, pozri časť 5.1) bol výskyt prípadov srdcovej ischémie/infarktu vyžadujúcich okamžitú liečbu vyšší v skupine so sorafenibom (4,9 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0,4 %). V klinickom skúšaní 3 (pozri časť 5.1) bol výskyt prípadov srdcovej ischémie/infarktu vyžadujúcich okamžitú liečbu 2,7 % u pacientov so sorafenibom v porovnaní s 1,3 % v skupine s placebom. Z týchto klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s nestabilným ochorením koronárnych tepien alebo nedávnym infarktom myokardu. U pacientov, u ktorých sa vyvinie srdcová ischémia a/alebo infarkt, sa má zvážiť dočasné alebo trvalé ukončenie liečby sorafenibom (pozri časť 4.8).

Predĺženie intervalu QT

Bolo preukázané, že sorafenib predlžuje interval QT/QTc (pozri časť 5.1), čo môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií. U pacientov, ktorí majú alebo u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie QTc, ako sú pacienti so syndrómom vrodeného dlhého QT, pacienti liečení vysokou kumulatívnou dávkou antracyklínov, pacienti, ktorí užívajú niektoré antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú k predĺženiu QT a tí, ktorí majú poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypokalcémia alebo hypomagneziémia, používajte sorafenib s opatnosťou. Ak sa sorafenib používa u týchto pacientov, je potrebné počas liečby zvážiť pravidelné monitorovanie vyhodnocovaním elektrokardiogramu a elektrolytov (horčík, draslík, vápnik).

Gastrointestinálna perforácia

Gastrointestinálna perforácia je menej častá príhoda a hlásila sa u menej ako 1 % pacientov užívajúcich sorafenib. V niektorých prípadoch nesúvisela so zjavným intraabdominálnym nádorom. Liečba sorafenibom sa musí ukončiť (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s Childovou-Pughovou klasifikáciou poruchy funkcie pečene stupeň C (závažné). Keďže sa sorafenib vylučuje predovšetkým prostredníctvom pečene, u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť zvýšená expozícia (pozri časti 4.2 a 5.2).

Súbežné podávanie warfarínu

U niektorých pacientov užívajúcich warfarín počas liečby sorafenibom sa hlásili zriedkavé prípady krvácania alebo zvýšenia medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Pacienti súbežne užívajúci warfarín alebo fenprokumón majú byť pravidelne sledovaní kvôli zmenám protrombínového času, INR alebo epizódam klinického krvácania (pozri časti 4.5 a 4.8).

Komplikácie pri hojení rán

Nevykonal sa žiadne formálne klinické skúšania o účinku sorafenibu na hojenie rán. Z preventívnych dôvodov sa odporúča dočasné prerušenie liečby sorafenibom u pacientov podrobujúcim sa veľkým chirurgickým zákrokom. Z hľadiska načasovania obnovenia liečby po veľkom chirurgickom zákroku sú obmedzené klinické skúsenosti. Rozhodnutie o obnovení liečby sorafenibom po veľkom chirurgickom zákroku má preto vychádzať z klinického posúdenia adekvátneho hojenia rán.

Starší pacienti

Hlásili sa prípady zlyhania obličiek. Má sa zvážiť sledovanie funkcie obličiek.

Liekové interakcie

Opatnosť sa odporúča pri podávaní sorafenibu s liečivami, ktoré sa metabolizujú/vylučujú prevažne prostredníctvom UGT1A1 (napr. irinotekán) alebo UGT1A9 dráhami (pozri časť 4.5).

Opatnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní sorafenibu s docetaxelom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie neomycínu alebo iných antibiotík, ktoré vyvolávajú významné ekologické poruchy gastrointestinálnej mikrobioty môžu viesť k zníženiu biologickej dostupnosti sorafenibu (pozri časť 4.5). Pred začatím liečby antibiotikami sa má zvážiť riziko znížených plazmatických koncentrácií sorafenibu.

Vyššia mortalita sa pozorovala u pacientov so skvamocelulárnym karcinómom pľúc, ktorí boli liečení sorafenibom v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. V dvoch randomizovaných skúšaniach, ktoré sledovali pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, bol v podskupine pacientov so skvamocelulárnym karcinómom liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou k paklitaxelu/karboplatine zistený HR (pomer rizika) pre celkové prežívanie 1,81 (95 % CI 1,19; 2,74)

a u pacientov liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou ku gemcitabínu/cisplatine 1,22 (95 % CI 0,82; 1,80). Dominanciu nemala jedna príčina smrti, ale u pacientov liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou chemoterapie na báze platiny, bol pozorovaný vyšší výskyt respiračného zlyhania, hemoragických a infekčných nežiaducich udalostí.

Upozornenia špecifické pre jednotlivé ochorenia

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

Pred začatím liečby sa lekárom odporúča pozorne zvážiť prognózu u každého pacienta so zohľadnením maximálnej veľkosti lézie (pozri časť 5.1), symptómov súvisiacich s ochorením a miery progresie ochorenia.

Manažment podozrení na nežiaduce liekové reakcie si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby sorafenibom alebo zníženie jeho dávky. V klinickom skúšaní 5 (pozri časť 5.1) došlo u 37 % pacientov k prerušeniu podávania dávky a u 35 % došlo ku zníženiu dávky už v 1. cykle liečby sorafenibom.

Zníženiami dávky sa podarilo zmierniť nežiaduce reakcie iba čiastočne. Preto sa odporúčajú opakované vyhodnocovania prínosov a rizík so zohľadnením protinádorovej aktivity a znášanlivosti.

Hemorágia pri DTC

Z dôvodu potenciálneho rizika krvácania sa má infiltrácia trachey, priedušiek a pažeráka liečiť lokalizovanou terapiou pred podávaním sorafenibu u pacientov s DTC.

Hypokalcémia pri DTC

Pri používaní sorafenibu u pacientov s DTC sa odporúča pozorné sledovanie hladiny vápnika v krvi. V klinických skúšaníach bola hypokalcémia u pacientov s DTC, najmä ak mali v anamnéze hypoparatyreózu, častejšia a závažnejšia než u pacientov s karcinómom z renálnych buniek alebo hepatocelulárnym karcinómom. Hypokalcémia stupňa 3 a 4 sa vyskytovala u 6,8 % a 3,4 % pacientov liečených sorafenibom s DTC (pozri časť 4.8). Závažná hypokalcémia sa má korigovať z dôvodu zabránenia komplikáciám, ako sú napríklad predĺženie intervalu QT alebo torsades de pointes (pozri časť Predĺženie intervalu QT).

Supresia TSH pri DTC

V klinickom skúšaní 5 (pozri časť 5.1) sa pozorovali u pacientov liečených sorafenibom zvýšenia hladiny TSH nad 0,5 mU/l. Pri používaní sorafenibu u pacientov s DTC sa odporúča pozorné sledovanie hladiny TSH.

Karcinóm renálnych buniek

Vysokorizikovní pacienti, podľa prognostickej skupiny MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), neboli zahrnutí do tretej fázy klinického skúšania pri karcinóme renálnych buniek (pozri skúšanie 1 v časti 5.1) a u týchto pacientov sa nehodnotil pomer prínosu a rizika liečby.

Sorafenib Sandoz obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Induktory enzýmov metabolizmu

Podávanie rifampicínu 5 dní pred podaním jednorazovej dávky sorafenibu malo za následok v priemere 37 % pokles AUC sorafenibu. Iné induktory aktivity CYP3A4 a/alebo glukuronidácie (napr. *Hypericum perforatum* známy aj ako ľubovník bodkovaný, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a dexametazón) môžu tiež zvýšiť metabolizmus sorafenibu, a tak znížiť koncentrácie

sorafenibu.

Inhibítory CYP3A4

Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4, podávaný jedenkrát denne počas 7 dní zdravým mužským dobrovoľníkom, nezmenil priemernú AUC jednorazovej dávky 50 mg sorafenibu. Tieto údaje naznačujú, že klinické farmakokinetické interakcie sorafenibu s inhibítormi CYP3A4 sú nepravdepodobné.

Substráty CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9

Sorafenib inhiboval CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9 *in vitro* s podobným účinkom. V klinických farmakokinetických skúšaní však súbežné podávanie sorafenibu 400 mg dvakrát denne s cyklofosfamidom, substrátom CYP2B6 alebo paklitaxelom, substrátom CYP2C8, nemalo za následok klinicky významnú inhibíciu. Tieto údaje naznačujú, že sorafenib pri odporúčanej dávke 400 mg dvakrát denne nemusí byť *in vivo* inhibítom CYP2B6 alebo CYP2C8.

Okrem toho, súbežná liečba sorafenibom a warfarínom, substrátom CYP2C9, nemala za následok zmeny v priemernom PT-INR v porovnaní s placebom. Možno teda predpokladať, že bude nízke aj riziko klinicky významnej *in vivo* inhibície CYP2C9 sorafenibom. Pacienti, ktorí užívajú warfarín alebo fenprokumón však majú mať pravidelne kontrolované INR (pozri časť 4.4).

Substráty CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19

Súbežné podávanie sorafenibu a midazolamu, dextrometorfánu alebo omeprazolu, čo sú substráty cytochrómov CYP3A4, CYP2D6, resp. CYP2C19, nezmenilo expozíciu týchto liečiv. Naznačuje to, že sorafenib nie je ani inhibítom, ani induktorom týchto izoenzýmov cytochrómu P450. Klinické farmakokinetické interakcie sorafenibu so substrátmi týchto enzýmov sú preto nepravdepodobné.

Substráty UGT1A1 a UGT1A9

Sorafenib *in vitro* inhibuje glukuronidáciu prostredníctvom UGT1A1 a UGT1A9. Klinický význam tohto zistenia nie je známy (pozri nižšie a časť 4.4).

In vitro štúdie indukcie enzýmu CYP

Po liečbe kultivovaných ľudských hepatocytov sorafenibom sa nezmenili aktivity CYP1A2 a CYP3A4, čo naznačuje, že nie je pravdepodobné, že by sorafenib bol induktor CYP1A2 a CYP3A4.

Substráty P-gp

Ukázalo sa, že sorafenib *in vitro* inhibuje transportný proteín p-glykoproteín (P-gp). Pri súbežnej liečbe sorafenibom nemožno vylúčiť zvýšené plazmatické koncentrácie substrátov P-gp, ako je digoxín.

Kombinácia s ostatnými cytostatikami

V klinických skúšaní sa sorafenib podával s rôznymi inými cytostatikami v ich bežne používaných dávkovacích schémach, vrátane gemcitabínu, cisplatiny, oxaliplatiny, paklitaxelu, karboplatiny, kapecitabínu, doxorubicínu, irinotekánu, docetaxelu a cyklofosfamidu. Sorafenib nemal klinicky významný účinok na farmakokinetiku gemcitabínu, cisplatiny, karboplatiny, oxaliplatiny alebo cyklofosfamidu.

Paklitaxel/karboplatina

- Podávanie paklitaxelu (225 mg/m²) a karboplatiny (AUC=6) so sorafenibom (≤ 400 mg dvakrát denne) s trojdňovou prestávkou v dávkovaní sorafenibu (dva dni pred a v deň podania paklitaxelu/karboplatiny), nevedlo k významnému ovplyvneniu farmakokinetiky paklitaxelu.

- Súbežné podávanie paklitaxelu (225 mg/m², jedenkrát každé tri týždne) a karboplatiny (AUC=6) so sorafenibom (400 mg dvakrát denne, s dávkovaním sorafenibu bez prestávky) viedlo k 47 % zvýšeniu expozície sorafenibu, 29 % zvýšeniu expozície paklitaxelu a 50 % zvýšeniu expozície 6-hydroxypaklitaxelu. Farmakokinetika karboplatiny nebola ovplyvnená.

Tieto údaje naznačujú, že nie sú potrebné úpravy dávky, ak sa paklitaxel a karboplatina podávajú súbežne so sorafenibom, s trojdňovou prestávkou v dávkovaní sorafenibu (dva dni pred a v deň podania paklitaxelu/karboplatiny). Klinický význam zvýšenia expozície sorafenibu a paklitaxelu, po súbežnom podávaní s dávkovaním sorafenibu bez prestávky, nie je známy.

Kapecitabín

Súbežné podávanie kapecitabínu (750 – 1 050 mg/m² dvakrát denne, v 1. – 14. deň každých 21 dní) a sorafenibu (200 alebo 400 mg dvakrát denne, kontinuálne podávaného bez prerušenia) neviedlo k významnej zmene expozície sorafenibu, no zvýšilo expozíciu kapecitabínu o 15 – 50 % a zvýšilo expozíciu 5-FU o 0 – 52 %. Klinický význam týchto malých až miernych zvýšení expozície kapecitabínu a 5-FU pri súbežnom podávaní so sorafenibom nie je známy.

Doxorubicín/irinotekán

Súbežná liečba sorafenibom mala za následok 21 % vzostup AUC doxorubicínu. Pri podávaní s irinotekánom, ktorého aktívny metabolit SN-38 sa ďalej metabolizuje dráhami UGT1A1, sa zaznamenal 67 – 120 % vzostup AUC SN-38 a 26 – 42 % vzostup AUC irinotekánu. Klinický význam týchto zistení nie je známy (pozri časť 4.4).

Docetaxel

Podávanie docetaxelu (75 alebo 100 mg/m² podávaných raz každých 21 dní) súbežne so sorafenibom (200 mg dvakrát denne alebo 400 mg dvakrát denne podávaných od 2. po 19. deň 21-dňového cyklu s 3-dňovou prestávkou v dávkovaní počas podávania docetaxelu) malo za následok 36 – 80 % nárast AUC docetaxelu a 16 – 32 % vzostup C_{max} docetaxelu. Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní sorafenibu s docetaxelom (pozri časť 4.4).

Kombinácie s inými látkami

Neomycín

Súbežné podávanie neomycínu, nesystémovej antimikrobiálnej látky, používanej na eradikáciu gastrointestinálnej flóry, vzájomne spolupôsobí s enterohepatálnou recykláciou sorafenibu (pozri časť 5.2, Biotransformácia a eliminácia), čo vedie k zníženej expozícii sorafenibu. U zdravých dobrovoľníkov liečených neomycínom s 5-dňovou schémou sa priemerná expozícia sorafenibu znížila o 54 %. Účinky iných antibiotík sa neskúmali, no budú pravdepodobne závisieť od ich schopnosti vzájomného spolupôsobenia s mikroorganizmami s aktivitou glukuronidázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití sorafenibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). U potkanov sa dokázalo, že sorafenib a jeho metabolity prechádzajú placentou a predpokladá sa, že sorafenib spôsobuje škodlivé účinky pre plod. Sorafenib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je zjavne nevyhnutné po starostlivom zvážení potrieb matky a rizika pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sorafenib vylučuje do ľudského mlieka. U zvierat sa sorafenib a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka. Keďže sorafenib môže poškodiť rast dojčiat a ich vývin (pozri časť 5.3), ženy počas liečby sorafenibom nesmú dojčiť.

Fertilita

Výsledky zo štúdií na zvieratách ďalej naznačujú, že sorafenib môže poškodiť mužskú i ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neexistujú dôkazy o tom, že sorafenib ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli infarkt/ischémia myokardu, gastrointestinálna perforácia, liekom indukovaná hepatitída, hemorágia a hypertenzia/hypertenzná kríza.

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli hnačka, únava, alopecia, infekcia, kožná reakcia ruka-noha (v MedDRA zodpovedá syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie) a vyrážka.

Nežiaduce reakcie hlásené vo viacerých klinických skúšaníach alebo počas používania po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie v tabuľke 1 podľa tried orgánových systémov (podľa MedDRA) a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce reakcie hlásené u pacientov vo viacerých klinických skúšaníach alebo počas používania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia	folikulitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému	lymfopénia	leukopénia, neutropénia, anémia, trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému			reakcie z precitlivenosti (vrátane kožných reakcií a žihľavky), anafylaktická reakcia	angioedém	
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza	hypertyreóza		
Poruchy metabolizmu a	anorexia, hypofosfatémia	hypokalcémia, hypokaliémia,	dehydratácia		syndróm z rozpadu nádoru

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
výživy		hyponatriémia, hypoglykémia			
Psychické poruchy		depresia			
Poruchy nervového systému		periférna senzorická neuropatia, porucha vnímania chuti	reverzibilná posteriórna leukoencefalopatia*		encefalopatia°
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		kongestívne zlyhávanie srdca*, ischemia myokardu a infarkt myokardu*		predĺženie intervalu QT	
Poruchy ciev	hemorágia (vrátane gastrointestinálnej hemorágie*, hemorágie dýchacej sústavy* a cerebrálnej hemorágie*), hypertenzia	začervenanie	hypertenzná kríza*		aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		výtok z nosa, dysfónia	udalosti podobné intersticiálnemu ochoreniu pľúc* (pneumonitída, radiačná pneumonitída, akútna respiračná tieseň, atď.)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, zápcha	stomatitída (vrátane sucha v ústach a glosodýnie), dyspepsia, dysfágia, gastroezofágový reflux	pankreatitída, gastritída, gastrointestinálne perforácie*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšený bilirubín a žltáčka, cholecystitída, cholangitída	liekom indukovaná hepatitída*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	suchá koža, vyrážka, alopecia, kožná reakcia ruky-noha**, erytém, pruritus	keratoakantóm/skvamocelulárny karcinóm kože, exfoliatívna dermatitída, akné, deskvamácia	ekzém, multiformný erytém	radiáciou vyvolaná dermatitída, Stevensov - Johnsonov syndróm,	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		kože, hyperkeratóza		leukocytoklas-tická vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza*	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	myalgia, svalové kŕče		rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest		zlyhávanie obličiek, proteinúria		nefrotický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		erektálna dysfunkcia	gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava, bolesť (vrátane bolesti úst, brucha, kostí, nádorová bolesť a bolesť hlavy), horúčka	asténia, ochorenie podobné chrípke, zápal sliznice			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená telesná hmotnosť, zvýšené hodnoty amylázy, zvýšené hodnoty lipázy	prechodné zvýšenie transamináz	prechodné zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, abnormálny INR, abnormálna hladina protrombínu		

* Nežiaduce reakcie môžu mať život ohrozujúci alebo fatálny následok. Takéto príhody sa vyskytujú menej často alebo s ešte nižšou frekvenciou.

** Kožná reakcia ruka-noha zodpovedá v MedDRA syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie.

° Prípady boli hlásené po uvedení lieku na trh.

Ďalšie informácie o vybraných nežiaducich reakciách lieku

Kongestívne zlyhávanie srdca

V klinických skúšaníach sponzorovaných spoločnosťou sa hlásilo kongestívne zlyhávanie srdca ako nežiaduca udalosť u 1,9 % pacientov liečených sorafenibom (N=2276). V skúšaní 11213 (RCC) boli nežiaduce udalosti zodpovedajúce kongestívnemu zlyhávaniu srdca hlásené u 1,7 % tých pacientov, ktorí sa liečili sorafenibom a 0,7 % užívajúcich placebo. V skúšaní 100554 (HCC) sa tieto prípady hlásili u 0,99 % tých pacientov, ktorí sa liečili sorafenibom a 1,1 % užívajúcich placebo.

Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

V klinických skúšaníach sa niektoré nežiaduce liekové reakcie ako je kožná reakcia ruka-noha, hnačka, alopecia, znížená telesná hmotnosť, hypertenzia, hypokalcémia a keratoakantóm/skvamocelulárny karcinóm kože vyskytovali s podstatne vyššou frekvenciou u pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy v porovnaní s pacientmi v klinických skúšaníach s karcinómom renálnych buniek alebo hepatocelulárnym karcinómom.

Abnormality laboratórných testov u pacientov s HCC (skúšanie 3) a RCC (skúšanie 1)

Veľmi často sa hlásila zvýšená lipáza a amyláza. V skúšaní 1 (RCC) a v skúšaní 3 (HCC) sa zvýšenia lipázy CTCAE stupeň 3 alebo 4 prejavili u 11 % a 9 % pacientov v skupine so sorafenibom oproti 7 % a 9 % pacientov v skupine s placebom. V skúšaní 1 a v skúšaní 3 sa zvýšenia amylázy CTCAE stupeň 3 alebo 4 hlásili u 1 % a 2 % pacientov v skupine so sorafenibom oproti 3 % pacientov v každej skupine s placebom. Klinická pankreatitída sa hlásila u 2 zo 451 pacientov liečených sorafenibom (CTCAE stupeň 4) v skúšaní 1, u 1 z 297 pacientov liečených sorafenibom v skúšaní 3 (CTCAE stupeň 2) a 1 zo 451 pacientov (CTCAE stupeň 2) v skupine s placebom v skúšaní 1. V skúšaní 1 a v skúšaní 3 bola veľmi častým laboratórnym nálezom hypofosfatémia pozorovaná u 45 % a 35 % pacientov liečených sorafenibom oproti 12 % a 11 % pacientov s placebom. Hypofosfatémia CTCAE stupeň 3 (1 – 2 mg/dl) sa v skúšaní 1 vyskytla u 13 % pacientov liečených sorafenibom a u 3 % pacientov v skupine s placebom, v skúšaní 3 u 11 % pacientov liečených sorafenibom a u 2 % pacientov v skupine s placebom. V skúšaní 1 neboli hlásené žiadne prípady hypofosfatémie CTCAE stupeň 4 (<1 mg/dl) ani u pacientov so sorafenibom, ani s placebom a 1 prípad v skupine s placebom v skúšaní 3. Etiológia hypofosfatémie súvisiacej so sorafenibom nie je známa.

Laboratórne abnormality CTCAE stupeň 3 alebo 4 sa vyskytli u ≥ 5 % pacientov liečených sorafenibom vrátane lymfopénie a neutropénie.

V skúšaní 1 a v skúšaní 3 sa hlásila hypokalcémia u 12 % a 26,5 % pacientov liečených sorafenibom oproti 7,5 % a 14,8 % pacientov s placebom. Väčšina hlásení hypokalcémie boli nízkeho stupňa (CTCAE stupňa 1 a 2). Hypokalcémia CTCAE stupňa 3 (6,0 – 7,0 mg/dl) sa v skúšaní 1 vyskytla u 0,1 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,2 % pacientov v skupine s placebom, v skúšaní 3 u 1,8 % pacientov liečených sorafenibom a u 1,1 % pacientov v skupine s placebom. Hypokalcémia CTCAE stupňa 4 (<6,0 mg/dl) sa v skúšaní 1 vyskytla u 1,1 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,5 % pacientov v skupine s placebom, v skúšaní 3 u 0,4 % pacientov liečených sorafenibom a u 0 % pacientov v skupine s placebom. Etiológia hypokalcémie súvisiacej so sorafenibom nie je známa.

V skúšaní 1 a 3 sa pozorovali znížené hladiny draslíka u 5,4 % a 9,5 % pacientov liečených sorafenibom v porovnaní s 0,7 % a 5,9 % pacientov s placebom, v uvedenom poradí. Väčšina hlásení hypokaliémie bola nízkeho stupňa (CTCAE stupňa 1). V týchto skúšaní sa hypokaliémia CTCAE stupňa 3 vyskytovala u 1,1 % a 0,4 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,2 % a 0,7 % pacientov v skupine s placebom. Neboli hlásené žiadne prípady hypokaliémie CTCAE stupňa 4.

Abnormality laboratórných testov u pacientov s DTC (Skúšanie 5)

Hypokalcémia bola hlásená u 35,7 % pacientov liečených sorafenibom v porovnaní s 11,0 % pacientov dostávajúcich placebo. Väčšina hlásení hypokalcémie bola nízkeho stupňa. Hypokalcémia CTCAE 3 sa vyskytovala u 6,8 % pacientov liečených sorafenibom a 1,9 % pacientov v skupine s placebom a hypokalcémia CTCAE 4 sa vyskytovala u 3,4 % pacientov liečených sorafenibom a 1,0 % pacientov v skupine s placebom.

Ďalšie klinicky relevantné laboratórne abnormality pozorované v Skúšaní 5 sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Abnormality laboratórných testov počas liečby hlásené u pacientov s DTC (Skúšanie 5) počas obdobia s dvojím zaslepením

Laboratórny parameter (v % skúmaných vzoriek)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Všetky stupne*	Stupeň 3*	Stupeň 4*	Všetky stupne*	Stupeň 3*	Stupeň 4*
Poruchy krvi a lymfatického systému						
Anémia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocytopénia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropénia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymfopénia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0

Poruchy metabolizmu a výživy						
Hypokalémia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypofosfatémia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Poruchy pečene a žlčových ciest						
Zvýšená hladina bilirubínu	8,7	0	0	4,8	0	0
Zvýšená hladina ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Zvýšená hladina AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia						
Zvýšená hladina amylázy	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Zvýšená hladina lipázy	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Bežná terminológia kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE), verzia 3.0

** Etiológia hypofosfatémie súvisiacej so sorafenibom nie je známa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Neexistuje špecifická liečba predávkovania sorafenibom. Najvyššia klinicky študovaná dávka sorafenibu je 800 mg dvakrát denne. Nežiaduce udalosti pozorované pri tejto dávke boli predovšetkým hnačka a dermatologické príhody. V prípade predpokladaného predávkovania sa má liečba sorafenibom prerušiť a v prípade potreby začať podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX02

Sorafenib je multikinázový inhibítor, u ktorého sú preukázané antiproliferatívne a antiangiogénne vlastnosti *in vitro* a *in vivo*.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Sorafenib je multikinázový inhibítor, ktorý *in vitro* znižuje proliferáciu nádorových buniek. U myší bez týmusu sorafenib inhibuje rast nádorov širokého spektra ľudských nádorových xenoštepov súčasne s redukciami angiogenézy nádorov. Sorafenib inhibuje aktivitu cieľových objektov prítomných v nádorových bunkách (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT a FLT-3) a v cievnom systéme nádoru (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-β). RAF kinázy sú serínové/treonínové kinázy, zatiaľ čo c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-β sú receptory tyrozínkináz.

Klinická účinnosť

Klinická bezpečnosť a účinnosť sorafenibu sa skúmala u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) a u pacientov s pokročilým karcinómom renálnych buniek (RCC) a u pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy (DTC).

Hepatocelulárny karcinóm

Skúšanie 3 (skúšanie 100554) bolo medzinárodné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie fázy III so 602 pacientmi s hepatocelulárnym karcinómom. Demografické znaky a východiskové hodnoty ochorenia boli porovnateľné medzi skupinou so sorafenibom a s placebo s ohľadom na status podľa ECOG (status 0: 54 % vs. 54 %; status 1: 38 %

vs. 39 %; status 2: 8 % vs. 7 %), štádium podľa TNM (štádium I: < 1 % vs. < 1 %; štádium II: 10,4 % vs. 8,3 %; štádium III: 37,8 % vs. 43,6 %; štádium IV: 50,8 % vs. 46,9 %), a štádium podľa BCLC (štádium B: 18,1 % vs. 16,8 %; štádium C: 81,6 % vs. 83,2 %; štádium D: < 1 % vs. 0 %).

Skúšanie bolo ukončené po plánovanej predbežnej analýze celkového prežívania (OS), ktoré prekročilo preddefinované hranice účinnosti. Táto analýza celkového prežívania (OS) preukázala štatisticky významnú prevahu sorafenibu nad placebom pre celkové prežívanie (HR: 0,69, $p=0,00058$, pozri tabuľku 3).

Z tohto skúšania sú iba obmedzené údaje s pacientmi s poruchou funkcie pečene stupňa B podľa Childa-Pugha a do skúšania bol zaradený iba jeden pacient so stupňom C podľa Childa-Pugha.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti zo skúšania 3 (skúšanie 100554) s hepatocelulárnym karcinómom

Parameter účinnosti	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-hodnota	HR (95% CI)
Celkové prežívanie (OS) [medián, týždne (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Čas do progresie ochorenia (TTP) [medián, týždne (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI = Interval spoľahlivosti, HR = miera rizika (sorafenib v porovnaní s placebom)

* štatisticky významný ak p-hodnota bola pod preddefinovanou O'Brien Flemingovou hraničnou hodnotou 0,0077

** nezávislá rádiologická kontrola

Druhé, medzinárodné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy III (skúšanie 4, 11849) hodnotilo klinický prínos sorafenibu u 226 pacientov s pokročilým hepatocelulárnym karcinómom. Toto skúšanie, vykonané v Číne, Kórei a na Taiwane, potvrdilo zistenia skúšania 3 o priaznivom profile prínosu a rizika sorafenibu (HR (OS): 0,68, $p=0,01414$).

V preddefinovaných stratifikačných faktoroch (status podľa ECOG, prítomnosť alebo absencia makroskopickej cievej invázie a/alebo rozšírenie tumoru mimo pečene) v skúšaniach 3 aj 4, bola miera rizika konzistentne nižšia pre sorafenib v porovnaní s placebom. Exploračná analýza podskupiny naznačila, že pacienti so vzdialenými metastázami na začiatku liečby vykazovali zjavne nižší účinok liečby.

Karcinóm renálnych buniek

Bezpečnosť a účinnosť sorafenibu v liečbe pokročilého karcinómu z renálnych buniek (RCC) sa skúmala v dvoch klinických skúšaniach:

Skúšanie 1 (skúšanie 11213) bolo multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie fázy III s 903 pacientmi. Boli zahrnutí iba pacienti s karcinómom zo svetlých renálnych buniek a nízkym a stredne veľkým rizikom MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli celkové prežívanie a prežívanie bez progresie (PFS).

Približne polovica pacientov mala podľa ECOG výkonnostný status stupňa 0 a polovica pacientov bola v nízkorizikovej prognostickej skupine MSKCC.

PFS sa vyhodnocovalo podľa zaslepeného nezávislého rádiologického preskúmania podľa kritérií RECIST. Analýza PFS sa vykonala na 342 prípadoch u 769 pacientov. Medián PFS bolo 167 dní u pacientov randomizovaných na sorafenib v porovnaní s 84 dňami u pacientov s placebom (HR=0,44;

95 % CI: 0,35 – 0,55; $p < 0,000001$). Vek, prognostická skupina MSKCC, ECOG PS a predchádzajúca liečba neovplyvňovali veľkosť účinku liečby.

Predbežná analýza (druhá predbežná analýza) celkového prežívania sa vykonala na 367 úmrtiach z 903 pacientov. Nominálna hodnota alfa pre túto analýzu bola 0,0094. Medián prežívania bol 19,3 mesiacov u pacientov randomizovaných na sorafenib v porovnaní s 15,9 mesiacmi u pacientov s placebom (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 – 0,95; $p = 0,015$). V čase tejto analýzy prešlo na sorafenib približne 200 pacientov zo skupiny s placebom.

Skúšanie 2 bolo diskontinuálne skúšanie fázy II u pacientov s metastatickými malignitami vrátane RCC. Pacienti so stabilným ochorením liečení sorafenibom boli randomizovaní na placebo alebo pokračovali v liečbe sorafenibom. Prežívanie pacientov s RCC bez progresie bolo významne dlhšie v skupine so sorafenibom (163 dní) než v skupine s placebom (41 dní) ($p = 0,0001$, HR=0,29).

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

Klinické skúšanie 5 (Skúšanie 14295) bola tretia fáza medzinárodného, multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania so 417 pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim DTC refraktérnym na liečbu rádioaktívnym jódom. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) vyhodnocované na základe zaslepeného nezávislého rádiologického preskúmania podľa kritérií RECIST. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (OS), mieru odpovede nádoru a trvanie odpovede. Po progresii ochorenia mali pacienti povolené byť liečení sorafenibom po odslepení klinického skúšania.

Pacienti boli zahrnutí do skúšania, ak u nich došlo k progresii ochorenia do 14 mesiacov pred zaradením do skúšania a mali DTC refraktérny na liečbu rádioaktívnym jódom (RAI). DTC odolávajúci liečbe RAI bol definovaný ako výskyt lézie bez absorpcie jódu na snímke RAI alebo prijatie kumulatívnej aktivity RAI $\geq 22,2$ GBq alebo výskyt progresie ochorenia po liečbe RAI do 16 mesiacov od zaradenia do skúšania alebo po dvoch podaniach RAI podaných s odstupom do 16 mesiacov.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky pacientov boli dobre vyvážené pre obe liečebné skupiny. Metastázy boli prítomné v pľúcach u 86 % pacientov, v lymfatických uzlinách u 51 % pacientov a v kostiach u 27 % pacientov. Medián podanej kumulatívnej aktivity rádioaktívneho jódu pred zaradením do skúšania bol približne 14,8 GBq. Väčšina pacientov mala papilárny karcinóm (56,8 %), potom nasledoval folikulárny karcinóm (25,4 %) a slabo diferencovaný karcinóm (9,6 %).

Medián času PFS bol 10,8 mesiaca v skupine so sorafenibom v porovnaní s 5,8 mesiaca v skupine s placebom. (HR=0,587, 95 % interval spoľahlivosti (IS): 0,454 až 0,758, jednostranná hodnota $p < 0,0001$).

Účinok sorafenibu na PFS bol konzistentne nezávislý od geografickej oblasti, veku nad alebo do 60 rokov, pohlavia, histologického podtypu a prítomnosti alebo neprítomnosti kostných metastáz.

Analýza celkového prežívania vykonaná 9 mesiacov po ukončení zberu dát o prežívaní bez progresie ochorenia nepreukázala štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní medzi liečebnými skupinami (hodnota HR: 0,884, 95 % IS: 0,633 až 1,236, jednostranná hodnota p : 0,236). Medián OS sa nedosiahol v skupine so sorafenibom a v skupine s placebom bol 36,5 mesiaca. Stopäťdesiatšesť (75 %) pacientov randomizovaných do skupiny s placebom a 61 (30 %) pacientov randomizovaných do skupiny so sorafenibom bolo po odslepení klinického skúšania liečených sorafenibom.

Medián trvania liečby v období dvojitého zaslepenia bol 46 týždňov (rozsah 0,3 – 135) u pacientov dostávajúcich sorafenib a 28 týždňov (rozsah 1,7 – 132) u pacientov dostávajúcich placebo.

Nepozorovala sa žiadna úplná odpoveď (CR) podľa kritérií RECIST. Celková miera odpovede (kompletná odpoveď (CR) + čiastočná odpoveď (PR)) podľa nezávislého rádiologického hodnotenia bola

vyššia v skupine so sorafenibom (24 pacientov, 12,2 %) v porovnaní so skupinou s placebom (1 pacient, 0,5 %), jednostranná hodnota $p < 0,0001$. Medián trvania odpovede u pacientov liečených sorafenibom, u ktorých sa pozorovala PR, bol 309 dní (95 % IS: 226 až 505 dní).

Post-hoc analýza podskupín podľa maximálnej veľkosti nádoru ukázala účinok liečby na PFS v prospech sorafenibu v porovnaní s placebom u pacientov s maximálnou veľkosťou nádoru 1,5 cm alebo väčšou (HR 0,54 (0,41 – 0,71)), zatiaľ čo u pacientov s maximálnou veľkosťou nádoru do 1,5 cm (HR 0,87 (0,40 – 1,89)) bol hlásený numericky nižší účinok.

Post-hoc analýza podskupín podľa príznakov karcinómu štítnej žľazy na začiatku liečby ukázala účinok liečby na PFS v prospech sorafenibu v porovnaní s placebom u symptomatických a nesymptomatických pacientov. HR prežívania bez progresie bol 0,39 (95% CI: 0,21 – 0,72) u pacientov s príznakmi na začiatku liečby a 0,60 (95% CI: 0,45 – 0,81) u pacientov bez príznakov na začiatku liečby.

Predĺženie intervalu QT

V klinickom farmakologickom skúšaní sa meranie QT/QTc zaznamenalo u 31 pacientov na začiatku (pred liečbou) a po liečbe. Po jednom 28-dňovom liečebnom cykle, v čase maximálnej koncentrácie sorafenibu, bolo QTcB predĺžené o 4 ± 19 ms a QTcF o 9 ± 18 ms, pri porovnaní s hodnotami na začiatku pri liečbe placebom. U žiadneho jedinca sa nepotvrdilo QTcB alebo QTcF > 500 ms počas monitorovania EKG po liečbe (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim sorafenib vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom obličky a obličkovej panvičky (s výnimkou nefroblastómu, nefroblastomatózy, sarkómu zo svetlých buniek, mezoblastického nefrómu, medulárneho karcinómu obličiek a rabdoidného tumoru obličky), karcinómom pečene a vnútropečeňových žľazových ciest (s výnimkou hepatoblastómu) a diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po podaní tabliet sorafenibu bola priemerná relatívna biologická dostupnosť v porovnaní s perorálnym roztokom 38 – 49 %. Absolútna biologická dostupnosť nie je známa. Po perorálnom podaní sorafenibu dosahuje maximálne koncentrácie v plazme približne za 3 hodiny. Pri podávaní s jedlom s vysokým obsahom tukov sa absorpcia sorafenibu znížila o 30 % v porovnaní s podávaním v stave nalačno. Priemerná $C_{\max}$ a AUC sa po dávkach 400 mg podávaných dvakrát denne zvýšili menej ako proporcionálne. Väzba sorafenibu na bielkoviny ľudskej plazmy *in vitro* je 99,5 %. Viacnásobné dávkovanie sorafenibu počas 7 dní malo za následok 2,5 až 7-násobnú akumuláciu v porovnaní s jednorazovým podaním. Rovnovážne koncentrácie sorafenibu v plazme sa dosahujú počas 7 dní s pomerom maximálnych a minimálnych priemerných koncentrácií menej než 2.

Ustálené koncentrácie sorafenibu podávaného v dávke 400 mg dvakrát denne sa vyhodnocovali u pacientov s DTC, RCC a HCC. Najvyššia priemerná koncentrácia sa pozorovala u pacientov s DTC (približne dvojnásobná v porovnaní s pacientmi s RCC a HCC), aj keď variabilita bola vysoká pre všetky typy nádorov. Dôvod zvýšenej koncentrácie u pacientov s DTC je neznámy.

Biotransformácia a eliminácia

Eliminačný polčas sorafenibu je približne 25 – 48 hodín. Sorafenib sa metabolizuje predovšetkým v pečeni a podrobuje sa oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému CYP3A4, ako aj glukuronidácii sprostredkovanej UGT1A9. Konjugáty sorafenibu sa môžu rozštiepiť v gastrointestinálnom trakte

pôsobením bakteriálnej glukuronidázy, čo umožňuje reabsorpciu nekonjugovaného liečiva. Súbežné podávanie neomycínu preukázalo vzájomné spolupôsobenie s týmto procesom so znížením priemernej biologickej dostupnosti sorafenibu o 54 %.

Sorafenib predstavuje približne 70 – 85 % cirkulujúcich analytov v plazme v rovnovážnom stave. Zistilo sa osem metabolitov sorafenibu, z ktorých päť sa detegovalo v plazme. Hlavný cirkulujúci metabolit sorafenibu v plazme, pyridín N-oxid, vykazuje *in vitro* podobný účinok ako sorafenib. Tento metabolit tvorí približne 9 – 16 % cirkulujúcich analytov v rovnovážnom stave.

Po perorálnom podaní dávky 100 mg roztoku sorafenibu sa 96 % dávky vylúčilo v priebehu 14 dní, 77 % dávky sa vylúčilo stolicou a 19 % dávky sa vylúčilo močom ako glukuronidované metabolity. Nezmenený sorafenib, ktorý predstavuje 51 % dávky, bol zistený v stolici no nie v moči, čo naznačuje, že vylučovanie nezmeneného liečiva žľou môže prispievať k eliminácii sorafenibu.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Analýza demografických údajov naznačila, že nie sú žiadne vzťahy medzi farmakokinetikou a vekom (do 65 rokov), pohlavím alebo telesnou hmotnosťou.

Pediatrická populácia

Na sledovanie farmakokinetiky sorafenibu sa nevykonali žiadne klinické skúšania s pediatrickými pacientmi.

Rasa

Nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike medzi jedincami belošskej a ázijskej rasy.

Porucha funkcie obličiek

V štyroch klinických skúšaniach fázy I bola expozícia sorafenibu v rovnovážnom stave podobná u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s expozíciou u pacientov s normálnou funkciou obličiek. V klinickom farmakologickom skúšaní (jednorazová dávka sorafenibu 400 mg) sa nepozoroval žiadny vzťah medzi vystavením účinku sorafenibu a funkciou obličiek u jedincov s normálnou funkciou obličiek, miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. K dispozícii nie údaje o pacientoch vyžadujúcich si dialýzu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) s poruchou funkcie pečene s Childovým-Pughovým skóre A alebo B (mierna až stredne závažná) bol rozsah hodnôt expozície porovnateľný s rozsahom pozorovaným u pacientov bez poruchy funkcie pečene. Farmakokinetika (FK) sorafenibu pri Childovom-Pughovom skóre A a B u pacientov bez HCC bola podobná farmakokinetike u zdravých dobrovoľníkov. K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s Childovou-Pughovou klasifikáciou poruchy funkcie pečene stupeň C (závažná). Sorafenib sa eliminuje hlavne prostredníctvom pečene a expozícia môže byť v tejto skupine pacientov zvýšená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický profil bezpečnosti sorafenibu sa stanovil na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní odhalili zmeny (degenerácie a regenerácie) rôznych orgánov pri expozíciách nižších ako očakávané klinické expozície (založené na porovnaní AUC). Po opakovanom podávaní mladým a vyvíjajúcim sa psom sa pozorovali účinky na kosti a zuby pri expozíciách nižších ako klinická expozícia. Zmeny spočívali v nepravidelnom zhrubnutí rastovej femorálnej platničky, hypocelularite kostnej drene popri zmenených rastových platničkách a zmene

zloženia dentínu. Podobné účinky neboli vyvolané u dospelých psov.

Vykonal sa štandardný program štúdií genotoxicity a získali sa pozitívne výsledky pozorované ako zvýšené štrukturálne chromozomálne aberácie v *in vitro* analýze cicavčích buniek (ováriá čínskeho škrečka) na klastogenitu v prítomnosti metabolickej aktivácie. Sorafenib nebol genotoxický v Amesovom teste a v *in vivo* analýze myších mikronukleov. Jeden medziprodukt z výrobného postupu, ktorý je tiež prítomný v konečnom liečive (<0,15 %), bol pozitívny na mutagenézu v *in vitro* analýze bakteriálnych buniek (Amesov test). Okrem toho testované šarže sorafenibu v štandardných sériách testov genotoxicity zahŕňali 0,34 % PAPE.

Štúdie karcinogenity so sorafenibom sa nevykonali.

Na zvieratách sa nevykonali žiadne špecifické štúdie so sorafenibom na hodnotenie účinku na fertilitu. Nežiaduci účinok na fertilitu samcov a samíc však možno očakávať, pretože štúdie po opakovanom podávaní na zvieratách preukázali zmeny reprodukčných orgánov samcov a samíc pri expozíciách nižších ako očakávaná klinická expozícia (založené na AUC). Charakteristické zmeny zahŕňali prejavy degenerácie a retardácie semenníkov, nadsemenníkov, prostaty a semenných váčkov potkanov. Potkanie samice vykazovali centrálnu nekrózu žltého telieska a zastavenie vývoja folikulov vo vaječníkoch. Psy vykazovali degeneráciu tubulov v semenníkoch a oligospermiiu.

Bolo preukázané, že sorafenib je embryotoxický a teratogénny, keď sa podával potkanom a králikom pri expozíciách nižších ako klinická expozícia. Pozorované účinky zahŕňajú zníženie telesnej hmotnosti matky a plodu, zvýšený počet resorpcií plodov a zvýšený počet vonkajších a viscerálnych malformácií.

Štúdie vyhodnocujúce environmentálne riziko preukázali, že sorafeníbium-tozylát má potenciál zotrávania, biologickej akumulácie a toxicity pre životné prostredie. Informácie o hodnotení environmentálneho rizika sú k dispozícii v správe EPAR o tomto lieku (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hypromelóza 2910 (E 464)
kroskarmelóza, sodná soľ
celulóza, mikrokryštalická (E 460)
stearát horečnatý (E 470b)
laurylsíran sodný

Obal tablety:

hypromelóza 2910 (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

28, 30, 56, 60, multibalenie po 84 (3 balenia po 28), multibalenie po 112 (4 balenia po 28), multibalenie po 120 (4 balenia po 30) filmom obalených tabliet v hliníkových-OPA/Al/PVC blistroch. 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, multibalenie po 84 x 1 (3 balenia po 28 x 1), multibalenie po 112 x 1 (4 balenia po 28 x 1), multibalenie po 120 x 1 (4 balenia po 30 x 1) filmom obalená tableta v hliníkových-OPA/Al/PVC perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať potenciálne riziko pre životné prostredie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Lubľana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0250/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21.10.2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025