

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sorafenib Stada 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține sorafenib 200 mg (ca tosilat).
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare roșu-brun, marcate cu „200” pe o față și netede pe cealaltă față, cu un diametru de 12,0 mm ± 5%.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**Carcinom hepatocelular

Sorafenib Stada este indicat pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (vezi pct. 5.1)

Carcinom cu celule renale

Sorafenib Stada este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat care nu au răspuns la terapia anterioară pe bază de interferon-alfa sau de interleukină-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii.

Carcinom tiroidian diferențiat

Sorafenib Stada este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Sorafenib Stada se va efectua sub supravegherea unui medic specializat în terapie anticanceroasă.

Doze

Doza de Sorafenib Stada recomandată pentru adulți este de 400 mg sorafenib (două comprimate de 200 mg)

de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg).

Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Ajustări ale dozei

În vederea controlului reacțiilor adverse suspectate, se poate impune întreruperea sau scăderea dozei de sorafenib.

În cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului hepatocelular (CHC) și al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat (CCR), doza de Sorafenib Stada va fi redusă la două comprimate de sorafenib 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

În cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului tiroidian diferențiat (CTD), doza de Sorafenib Stada va fi scăzută la 600 mg sorafenib zilnic în doze divizate (două comprimate de 200 mg și un comprimat de 200 mg la interval de douăsprezece ore).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, doza de Sorafenib Stada poate fi scăzută la 400 mg sorafenib zilnic, în doze divizate (două comprimate de 200 mg la interval de douăsprezece ore) și în cazul în care este necesară scăderea ulterioară a dozei, la un comprimat de 200 mg o dată pe zi. După ameliorarea reacțiilor adverse non-hematologice, doza de Sorafenib Stada poate fi crescută.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sorafenib Stada la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani).

Insuficiența renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu există date disponibile privind pacienții care necesită dializă (vezi pct. 5.2).

Se recomandă monitorizarea echilibrului hidro-electrolitic la pacienții cu risc de insuficiență renală.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasificare Child-Pugh clasa A sau B). Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child-Pugh clasa C; vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Se recomandă ca sorafenib să se administreze fără alimente sau cu o masă cu conținut scăzut sau mediu de grăsimi. Dacă pacientul urmează să ia o masă bogată în grăsimi, comprimatele de sorafenib trebuie administrate cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate cutanată

Cele mai frecvente reacții adverse datorate sorafenib sunt sindromul mână-picior (eritrodisestezia palmoplantară) și erupția cutanată (rash). Erupția cutanată și sindromul mână-picior se încadrează în general în CTC (Common Toxicity Criteria) de gradul 1 și 2 și apar de regulă în timpul primelor șase săptămâni ale tratamentului cu sorafenib. Controlul toxicității cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea și/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Hipertensiune arterială

La pacienții tratați cu sorafenib s-a observat o creștere a incidenței hipertensiunii arteriale. Hipertensiunea a fost în general ușoară până la moderată, a survenit la începutul perioadei de tratament și a cedat la tratamentul standard cu antihipertensive. Tensiunea arterială va fi supravegheată în mod constant și tratată, dacă este necesar, conform practicilor medicale standard. În cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii VEGF la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării sorafenib, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Hipoglicemie

În timpul tratamentului cu sorafenib au fost raportate scăderi ale glicemiei, în unele cazuri simptomatice clinic, care au necesitat spitalizare din cauza pierderii stării de conștiință. În cazul unei hipoglicemii simptomatice, tratamentul cu sorafenib trebuie întrerupt temporar. Nivelul glicemiei la pacienții diabetici trebuie verificat în mod regulat pentru a evalua dacă doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată.

Hemoragie

Administrarea de sorafenib poate fi urmată de risc hemoragic crescut. Dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic

În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo (studiul 1, vezi pct. 5.1), incidența evenimentelor de ischemie cardiacă/infarct miocardic a fost mai mare în grupul tratat cu sorafenib (4,9 %) decât în grupul tratat cu placebo (0,4 %). În studiul 3 (vezi pct. 5.1) incidența ischemiei cardiace/infarct miocardic emergente tratamentului a fost de 2,7 % în grupul tratat cu sorafenib față de 1,3 % în grupul la care s-a administrat placebo. Din studii au fost excluși pacienții cu boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent. La pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea temporară sau oprirea tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Prelungirea Intervalului QT

S-a arătat că sorafenib prelungește intervalul QT/QTc (vezi pct. 5.1), ceea ce poate conduce la creșterea riscului de aritmii ventriculare. Utilizarea sorafenib trebuie să fie făcută cu precauție la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antracicline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie. Când se

utilizează sorafenib la acești pacienți, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a electrocardiogramei și electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului.

Perforații gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală este un eveniment advers mai puțin frecvent și a fost raportat la mai puțin de 1% dintre pacienții care au luat sorafenib. În unele cazuri, aceasta nu s-a asociat cu tumoră intra- abdominală evidentă. Terapia cu sorafenib trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

Sindromul de liză tumorală (SLT)

Pe durata supravegherii ulterioare punerii pe piață, s-au raportat cazuri de SLT, unele letale, la pacienții tratați cu sorafenib. Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și tratați imediat, conform indicațiilor clinice, și trebuie avută în vedere hidratarea profilactică.

Insuficiența hepatică

Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificare Child-Pugh clasa C). Deoarece sorafenib este eliminat predominant pe cale hepatică, expunerea la medicament ar putea fi crescută în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2).

Administrare concomitentă a warfarinei

Rar, la unii pacienți la care s-a administrat warfarină în timpul terapiei cu sorafenib s-au constatat evenimente hemoragice sau creșteri ale INR-ului (raportului internațional normalizat, INR). La pacienții la care se administrează concomitent warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Complicații în procesul de vindecare

Nu s-au efectuat studii formale cu privire la interacțiunea sorafenib cu procesul de vindecare. Ca măsură de precauție, la pacienții care suferă intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de vindecare.

Vârstnici

S-au raportat cazuri de insuficiență renală. Se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

Interacțiuni medicamentoase

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a sorafenib cu tipurile de compuși cu metabolizare/eliminare mediate predominant de UGT1A1 (ca irinotecan) sau UGT1A9 (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență atunci când se administrează sorafenib concomitent cu docetaxel (vezi pct. 4.5)

Administrarea concomitentă de neomicină sau alte antibiotice poate afecta major microflora gastro-intestinală putând duce la scăderea biodisponibilității sorafenib (vezi pct. 4.5). Riscul reducerii concentrației plasmatice a sorafenib trebuie luat în considerare înaintea începerii tratamentului cu antibiotice.

A fost raportată o mortalitate crescută în cazul pacienților cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase tratați cu sorafenib în combinație cu chemoterapii pe bază de platină. În două studii randomizate, pacienții cu

carcinom pulmonar cu celule non-mici investigați în sub-grupul de pacienți cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase tratați cu sorafenib suplimentar tratamentului cu carboplatină și paclitaxel, riscul relativ (RR) pentru rata de supraviețuire totală a fost 1,81 (95% ÎI 1,19-2,74) și cu sorafenib suplimentar tratamentului cu gemcitabină și cisplatin, RR-ul pentru rata de supraviețuire totală a fost 1,22 (95% ÎI 0.82; 1.80). Nu a fost identificată o cauză de mortalitate dominantă, dar au fost observate o incidență crescută a insuficienței respiratorii și evenimente adverse precum hemoragii și infecții, la pacienții tratați cu sorafenib suplimentar chimioterapiei pe bază de platină.

Atenționări specifice bolii

Cancer tiroidian diferențiat (CTD)

Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă ca medicii să evalueze cu atenție prognosticul pentru fiecare pacient în parte, luând în considerare dimensiunea maximă a leziunii (vezi pct. 5.1), simptomele asociate bolii (vezi pct. 5.1) și rata progresiei.

Tratamentul reacțiilor adverse suspectate poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu sorafenib sau scăderea dozei. În studiul 5 (vezi pct. 5.1), la 37% dintre pacienți s-a întrerupt administrarea dozei, iar la 35% s-a efectuat scăderea dozei chiar din ciclul 1 de tratament cu sorafenib.

Scăderea dozei a avut numai parțial succes în ameliorarea reacțiilor adverse. Prin urmare, se recomandă evaluări repetate ale beneficiului și riscului, luând în considerare activitatea antitumorală și tolerabilitatea.

Hemoragia în CTD

Din cauza riscului posibil de hemoragie, infiltrația traheală, bronșică și esofagiană trebuie tratate cu terapie localizată înainte de administrarea sorafenib la pacienții cu CTD.

Hipocalcemia în CTD

Atunci când se utilizează sorafenib la pacienți cu CTD, se recomandă monitorizarea atentă a nivelului de calciu în sânge. În studiile clinice, hipocalcemia a fost mai frecventă și mai severă la pacienții cu CTD, în special la cei cu antecedente de hipoparatiroidism, comparativ cu pacienții cu carcinom cu celule renale sau hepatocelular. La 6,8% și 3,4% dintre pacienții cu CTD tratați cu sorafenib a apărut hipocalcemie de grad 3 și 4 (vezi pct. 4.8). Hipocalcemia severă trebuie corectată pentru a preveni apariția de complicații cum ar fi prelungirea intervalului QT sau torsada vârfurilor (vezi pct. Prelungirea intervalului QT).

Supresia TSH în CTD

În studiul 5 (vezi pct. 5.1) s-au observat creșteri peste 0,5 mU/l ale nivelului TSH la pacienții tratați cu sorafenib. Când se utilizează sorafenib la pacienți cu CTD, se recomandă monitorizarea atentă a nivelului TSH.

Carcinom cu celule renale

Pacienții cu risc înalt, conform grupului de prognostic MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), nu au fost incluși în studiul clinic de fază III privind carcinomul cu celule renale (vezi studiul 1 la pct. 5.1) iar raportul beneficiu/risc nu a fost evaluat pentru acești pacienți.

Informații cu privire la excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inductorii enzimelor proceselor metabolice

Administrarea de rifampicină cu 5 zile înainte de administrarea unei singure doze de sorafenib a produs o scădere medie cu 37 % a ariei de sub curbă de concentrație (ASC) a sorafenib. Alți inductori ai activității CYP3A4 și/sau glucuronoconjugării (de exemplu *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele de sunătoare, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital și dexametazonă) pot de asemenea crește metabolizarea sorafenib ducând astfel la scăderea nivelului de sorafenib.

Inhibitorii CYP3A4

Ketoconazolul, un inhibitor potent al CYP3A4, administrat o dată pe zi timp de 7 zile la voluntari sănătoși de sex masculin nu a modificat media ariilor de subcurbă (ASC) pentru o doză unică de 50 mg sorafenib. Aceste date sugerează improbabilitatea unor interacțiuni farmacocinetice clinice între sorafenib și inhibitorii CYP3A4.

Substraturile CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9

Sorafenib a inhibat *in vitro* CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9 cu o potență similară. Totuși, în studiile clinice de farmacocinetică, administrarea concomitentă de sorafenib 400 mg, de două ori pe zi, împreună cu ciclofosamidă, un substrat al CYP2B6 sau paclitaxel, un substrat al CYP2C8, nu a avut ca rezultat o inhibare semnificativă clinic. Aceste date sugerează că sorafenib, în doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi, ar putea să nu fie un inhibitor *in vivo* al CYP2B6 sau al CYP2C8.

Adițional, tratamentul concomitent cu sorafenib și warfarină, un substrat al CYP2C9, nu a avut ca rezultat modificări în TP-INR mediu comparativ cu placebo. Așadar și riscul de inhibare a CYP2C9 de către sorafenib *in vivo*, semnificativ clinic, poate fi de așteptat să fie scăzut. Cu toate acestea, la pacienții aflați în tratament cu warfarină sau fenprocumonă trebuie să fie verificat cu regularitate INR-ul (vezi pct. 4.4).

Substraturile CYP3A4, CYP2D6 și CYP2C19

Administrarea concomitentă a sorafenibului cu midazolamul, dextrometorfanul sau omeprazolul, care sunt substraturi ale citocromilor CYP3A4, CYP2D6 și respectiv CYP2C19, nu a influențat expunerea la aceste medicamente. Acest lucru indică faptul că sorafenib nu este nici inhibitor, nici inductor al acestor izoenzime ale citocromului P450. Este puțin probabil să existe interacțiuni farmacocinetice clinice între sorafenib și substraturile acestor enzime.

Substraturile UGT1A1 și UGT1A9

Glucuronidarea mediată de UGT1A1 și UGT1A9 a fost inhibată de sorafenib *in vitro*. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei observații (vezi mai jos și pct. 4.4).

Studii *in vitro* privind inducția enzimatică a CYP

Activitatea CYP1A2 și CYP3A4 nu s-a modificat în urma tratării culturilor de hepatocite umane cu sorafenib, astfel că este puțin probabil ca sorafenib să fie un inductor al CYP1A2 și CYP3A4.

Substraturile gp-P

S-a observat că proteina de transport glicoproteina P (gp-P) a fost inhibată de sorafenib *in vitro*. Creșterea nivelului plasmatic al substraturilor gp-P, precum digoxinul, nu poate fi exclusă pe durata tratamentului concomitent cu sorafenib.

Asocierea cu alte antineoplazice

În studiile clinice, sorafenib a fost administrat concomitent în scheme de tratament cu diferite alte antineoplazice în doze uzuale precum gemcitabină, cisplatină, oxaliplatină, paclitaxel, carboplatină, capecitabină, doxorubicină, irinotecan, docetaxel și ciclofosamidă. Sorafenib nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii gemcitabinei, cisplatinei, carboplatinei, oxaliplatinei sau

ciclofosfamidei.

Paclitaxel / carboplatină

- Administrarea paclitaxel (225 mg/m^2) și carboplatină ($\text{ASC} = 6$) cu sorafenib ($\leq 400 \text{ mg}$ de două ori pe zi), cu o pauză de 3 zile de sorafenib (două zile anterior și în ziua administrării paclitaxelului/carboplatinei), nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii paclitaxelului.
- Administrarea concomitentă a paclitaxel (225 mg/m^2 , o dată la fiecare 3 săptămâni) și carboplatină ($\text{ASC} = 6$) cu sorafenib (400 mg de două ori pe zi, fără pauză în administrare) a avut ca rezultat o creștere cu 47% a expunerii la sorafenib, cu 29% a expunerii la paclitaxel și o creștere cu 50% a expunerii la 6-OH paclitaxel. Farmacocinetica carboplatinei a rămas neafectată.

Aceste date indică faptul că nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care paclitaxel și carboplatina sunt administrate concomitent cu sorafenib, cu o pauză de 3 zile de sorafenib (două zile anterior și în ziua administrării paclitaxelului/carboplatinei). Semnificația clinică a creșterii expunerii la sorafenib și paclitaxel, ca urmare a administrării concomitente, fără pauză, a sorafenib, este necunoscută.

Capecitabina

Administrarea concomitentă a capecitabinei ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ de două ori pe zi, zilele 1-14 la fiecare 21 zile) și a sorafenib (200 sau 400 mg de două ori pe zi, fără pauză în administrare) nu a avut ca rezultat modificarea semnificativă a expunerii la sorafenib, ci o creștere cu 15-50% a expunerii la capecitabină și o creștere cu 0-52% a expunerii la 5-FU. Semnificația clinică a acestor creșteri mici până la medii ale expunerii la capecitabină și 5-FU, ca urmare a administrării concomitente cu sorafenib, este necunoscută.

Doxorubicina / Irinotecan

Tratamentul concomitent cu sorafenib a dus la creșterea cu 21 % a ASC pentru doxorubicină. La administrarea concomitentă cu irinotecan, al cărui metabolit activ SN-38 este metabolizat în continuare prin medierea UGT1A1, s-a observat o creștere cu 67 - 120 % a ASC pentru SN-38 și o creștere cu 26 - 42 % a ASC pentru irinotecan. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații (vezi pct. 4.4).

Docetaxel

Docetaxel (75 sau 100 mg/m^2 administrat o dată la fiecare 21 de zile) când a fost administrat împreună cu sorafenib (200 mg de două ori pe zi sau 400 mg de două ori pe zi administrat în zilele 2 până la 19 ale unui ciclu de 21 zile cu o pauză de 3 zile în jurul administrării de docetaxel) a avut ca rezultat o creștere cu 36 – 80 % a ASC a docetaxel și o creștere cu 16 – 32 % a C_{max} docetaxel. Se recomandă precauție în cazul coadministrării sorafenib cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Asocierea cu alte medicamente

Neomicină

Administrarea concomitentă de neomicină, medicament antimicrobian fără utilizare sistemică, administrat pentru eradicarea florei gastro-intestinale patogene, interferează cu recircularea enterohepatică a sorafenib (vezi pct. 5.2 Metabolism și Eliminare), ducând la scăderea expunerii la sorafenib. La voluntarii sănătoși tratați 5 zile cu neomicină, media expunerii la sorafenib a scăzut cu 54%. Efectele celorlalte antibiotice nu au fost studiate, dar depind de abilitatea acestora de a interfera cu microorganisme cu activitate glucuronidază.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea sorafenib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, incluzând malformații (vezi pct. 5.3). La șobolani, s-a demonstrat că

sorafenib și metaboliții acestuia traversează placenta, anticipându-se astfel efectele dăunătoare ale sorafenib asupra fătului. Sorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este neapărat necesar și după evaluarea atentă a nevoilor mamei și a riscului la făt.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sorafenib se elimină prin laptele uman. La animale sorafenib și/sau metaboliții acestuia au fost eliminați prin laptele matern. Deoarece sorafenib poate afecta negativ creșterea și dezvoltarea sugarului (vezi pct. 5.3), se va întrerupe alăptarea în timpul tratamentului cu sorafenib.

Fertilitatea

Rezultatele din studiile la animal au arătat că sorafenib poate afecta fertilitatea atât la bărbați cât și la femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu s-a demonstrat că sorafenib afectează capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai importante reacții adverse grave au fost infarctul miocardic/ischemia, perforația gastro-intestinală, hepatită indusă de medicament, hemoragiile și hipertensiunea arterială/crizele hipertensive.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost diareea, fatigabilitatea, alopecia, infecțiile, reacția cutanată mână-picior (corespunde sindromului eritrodisestezic palmar plantar din MedDRA) și erupția cutanată tranzitorie.

Reacțiile adverse raportate în numeroase studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în continuare în tabelul 1 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Toate reacțiile adverse raportate la pacienți din numeroase studii clinice sau în timpul utilizării de după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecție	foliculită			
Tulburări hematologice și limfatice	limfopenie	leucopenie neutropenie anemie trombocitopenie			

Tulburări ale sistemului imunitar			reații de hipersensibilitate (include reacții cutanate și urticarie) reații anafilactice	angioedem	
Tulburări endocrine		hipotiroidism	hipertiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	anorexie hipofosfatemie	hipocalcemie hipokaliemie hiponatremie hipoglicemie	deshidratare		sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice		depresie			
Tulburări ale sistemului nervos		neuropatie senzorială periferică disgeuzie	leucoencefalopatie posterioară reversibilă*		encefalopatie ^o
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus			
Tulburări cardiace		insuficiență cardiacă congestivă* ischemie miocardică și infarct miocardic*		prelungirea intervalului QT	
Tulburări vasculare	hemoragie (include hemoragie gastro-intestinală*, la nivelul tractului respirator* și cerebrală*) hipertensiune arterială	eritem facial	criză hipertensivă*		anevrisme și disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		rinoree disfonie	evenimente aparente de boală interstițială pulmonară* (pneumonie, pneumonită de iradiere, afecțiuni respiratorii acute, etc.)		

Tulburări gastro-intestinale	diaree greață vărsături constipație	stomatită (include xerostomie și glosodinie) dispepsie disfagie boală de reflux gastroesofagian	pancreatită gastrită perforații gastro-intestinale*		
Tulburări hepatobiliare			creștere a bilirubinemiei și icter colecistită colangită	hepatită indusă de medicament*	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	xerodermie erupție cutanată alopecie reacție cutanată mână-picior** eritem prurit	keratoacantom/ carcinom spinocelular dermatită exfoliativă acnee descuamare cutanată hiperkeratoză	eczemă eritem polimorf	dermatită de iradiere sindrom Stevens- Johnson vasculită leucocitoclastică necroliză epidermică toxică*	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie	mialgie spasme musculare		rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală proteinurie		sindrom nefrotic	
Tulburări ale aparatului genital și sânului		disfuncție erectilă	ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală durere (include durere la nivelul cavității bucale, durere abdominală, durere la nivelul oaselor, durere la nivelul tumorii și cefalee) febră	astenie sindrom pseudogripal inflamație a mucoaselor			

Investigații diagnostice	scădere ponderală creștere a valorilor amilazemiei nivel crescut al lipazei serice	creșterea tranzitorie a valorilor serice ale transaminazelor	nivel crescut tranzitor al fosfatazei alcaline serice valori anormale ale INR-ului, valori anormale ale nivelului de protrombină		
--------------------------	--	--	--	--	--

- * Reacțiile adverse pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Astfel de reacții adverse sunt mai puțin frecvente sau rare.
- ** Reacția cutanată mână-picior corespunde sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară din MedDRA
- ° Cazurile au fost raportate după punerea pe piață.

Alte informații referitoare la anumite reacții adverse

Insuficiență cardiacă congestivă

În studii clinice sponsorizate de către companie a fost raportată insuficiența cardiacă congestivă ca eveniment advers la 1,9% dintre pacienții tratați cu sorafenib (N = 2276). În studiul 11213 (CCR) au fost raportate evenimente adverse legate de insuficiența cardiacă congestivă la 1,7% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 0,7% dintre pacienții tratați cu placebo. În studiul 100554 (CHC) au fost raportate aceste evenimente adverse pentru 0,99% dintre pacienții tratați cu sorafenib și 1,1% dintre pacienții tratați cu placebo.

Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

În studiile clinice, anumite reacții adverse la medicament, cum sunt reacția cutanată mână-picior, diareea, alopecia, scăderea ponderală, hipertensiunea arterială, hipocalcemia și keratoacantomul/carcinomul spinocelular au apărut cu o frecvență semnificativ mai crescută la pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat comparativ cu pacienții din studiile pentru carcinom cu celule renale sau hepatocelular.

Valori anormale ale testelor de laborator la pacienții cu CHC (studiul 3) și CCR (studiul 1)

S-au raportat foarte frecvent creșteri ale valorilor lipazei și amilazei. S-au raportat valori crescute ale lipazei, de grad CTCAE 3 sau 4, la 11 % și 9 % dintre pacienții tratați cu sorafenib în studiul 1 (CCR) și studiul 3 (CHC), față de valori cuprinse între 7 % și 9 % la pacienții din grupul placebo. S-au raportat valori crescute ale amilazei, de grad 3 sau 4 CTCAE, de 1 % și 2 % la pacienții tratați cu sorafenib în studiul 1 și studiul 3, respectiv, față de 3 % dintre pacienții din grupul placebo.

S-a raportat pancreatită clinică la 2 pacienți din 451 tratați cu sorafenib (de grad 4 CTCAE) în studiul 1, la 1 pacient din 297 pacienți tratați cu sorafenib în studiul 3 (de grad 2 CTCAE) și la 1 pacient din 451 din grupul placebo (de grad 2 CTCAE) în cadrul Studiului 1.

Hipofosfatemia a fost un rezultat de laborator foarte frecvent, observat la 45 % și 35% dintre pacienții tratați cu sorafenib, față de 12 % și 11 % dintre pacienții din grupul placebo în studiul 1, respectiv în studiul 3.

Hipofosfatemia de grad 3 CTCAE (1 - 2 mg/dl) în studiul 1 a fost înregistrată la 13 % dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 3 % dintre pacienții din grupul placebo, în studiul 3 la 11 % din pacienții tratați cu sorafenib și la 2 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Nu au fost raportate cazuri de hipofosfatemie de grad 4 CTCAE (< 1 mg/dl) nici în grupul tratat cu sorafenib, nici în grupul la care s-a administrat placebo în studiul 1 și 1 caz în grupul pacienților cărora li s-a administrat placebo din studiul 3. Nu se cunoaște etiologia hipofosfatemiei asociate tratamentului cu sorafenib.

Rezultate de laborator raportate cu grad 3 sau 4 CTCAE arată o incidență ≥ 5 % la pacienții tratați cu sorafenib, incluzând limfopenie și neutropenie.

S-a raportat hipocalcemie la 12% și la 26,5% dintre pacienții tratați cu sorafenib, comparativ cu 7,5% și

14,8% la pacienții din grupul placebo, în studiul 1 și respectiv studiul 3. Majoritatea raportărilor hipocalcemiei au fost de grad mic (grad 1 sau 2 CTCAE). La 1,1% și la 1,8% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 0,2% și la 1,1% dintre pacienții din grupul placebo a apărut hipocalcemie de grad 3 CTCAE (6,0 – 7,0 mg/dl), iar la 1,1% și la 0,4% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 0,5% și la 0% dintre pacienții din grupul placebo din studiul 1 și respectiv 3 a apărut hipocalcemie de grad 4 CTCAE (< 6,0 mg/dl). Nu se cunoaște etiologia hipocalcemiei asociate cu sorafenib.

În studiile 1 și 3 s-au observat concentrații scăzute de potasiu la 5,4 % și la 9,5 % dintre pacienții tratați cu sorafenib, comparativ cu 0,7 % și respectiv 5,9 % dintre pacienții din grupul placebo. Majoritatea raportărilor hipokaliemiei au fost de grad mic (grad 1 CTCAE). În aceste studii, la 1,1 % și la 0,4 % dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 0,2 % și la 0,7 % dintre pacienții din grupul placebo a apărut hipokaliemie de grad 3 CTCAE. Nu s-au raportat cazuri de hipokaliemie de grad 4 CTCAE.

Valori anormale ale testelor de laborator la pacienții cu CTD (studiul 5)

S-a raportat hipocalcemie la 35,7% dintre pacienții tratați cu sorafenib, comparativ cu 11,0% dintre pacienții din grupul placebo. Majoritatea raportărilor pentru hipocalcemie au fost de grad mic. La 6,8% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 1,9% dintre pacienții din grupul placebo a apărut hipocalcemie de grad 3 CTCAE, iar la 3,4% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 1,0% dintre pacienții din grupul placebo a apărut hipocalcemie de grad 4 CTCAE.

Alte valori anormale, relevante clinic, ale testelor de laborator observate în studiul 5 sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Valori anormale ale testelor de laborator rezultate în urma tratamentului, raportate la pacienții cu CTD (studiul 5) în perioada de tratament în regim dublu-orb

Parametrii de laborator (exprimați în % de probe investigate)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Toate gradele*	Gradul 3*	Gradul 4*	Toate gradele*	Gradul 3*	Gradul 4*
Tulburări hematologice și limfatice						
Anemie	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopenie	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenie	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Limfopenie	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Tulburări metabolice și de nutriție						
Hipokaliemie	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemie**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Tulburări hepatobiliare						
Creștere a bilirubinei	8,7	0	0	4,8	0	0
Creștere a valorilor ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Creștere a valorilor AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Investigații diagnostice						
Creștere a valorilor amilazei	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Creștere a valorilor lipazei	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Criterii de terminologie comune pentru evenimente adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), versiunea 3.0

**** Nu se cunoaște etiologia hipofosfatemiei asociate tratamentului cu sorafenib.**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu sorafenib. Cea mai mare doză de sorafenib studiată clinic a fost de 800 mg de două ori pe zi. Principalele reacții adverse observate pentru această doză au fost diareea și evenimentele cutanate. În cazul suspiciunii de supradozaj, se va opri tratamentul cu sorafenib și se va institui tratament simptomatic, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai protein kinazelor, alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01EX02

Sorafenib acționează ca inhibitor kinazic cu țintă multiplă, demonstrând proprietăți atât antiproliferative cât și antiangiogenice *in vitro* și *in vivo*.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Sorafenib acționează ca inhibitor kinazic cu țintă multiplă, reducând proliferarea celulelor tumorale *in vitro*. Sorafenib inhibă creșterea tumorală la un spectru larg de xenogrefe de tumori umane pe șoareci atimici, urmată de o scădere a angiogenezei tumorale. Sorafenib inhibă activitatea țintelor tumorale intracelulare (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT și FLT-3) și a celor prezente în vascularizația tumorală (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 și PDGFR-β). Kinazele RAF sunt serin/treonin kinaze, iar c- KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 și PDGFR-β sunt receptori tirozin kinazici.

Eficacitate clinică

Siguranța și eficacitatea sorafenib au fost studiate la pacienții cu carcinom hepatocelular (CHC), la pacienții cu carcinom cu celule renale (CCR) în stadiu avansat și la pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD).

Carcinom hepatocelular

Studiul 3 (studiu 100554) a fost de fază III, internațional, multi-centric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, la 602 pacienți cu carcinom hepatocelular. Caracteristicile demografice și afecțiunile subiacente au fost comparabile între pacienții tratați cu sorafenib și cei cărora li s-a administrat placebo cu referire la statusul ECOG (status 0: 54 % comparativ cu 54 %; status 1: 38 % comparativ cu 39 %; status 2: 8 % comparativ cu 7 %), stadiu TNM (stadiu I: < 1 % comparativ cu < 1 %; stadiu II: 10,4 % comparativ cu 8,3 %; stadiu III: 37,8% comparativ cu 43,6 %; stadiu IV: 50,8 % comparativ cu 46,9 %), și stadiul BCLC (stadiu B: 18,1 % comparativ cu 16,8 %; stadiu C: 81,6 % comparativ cu 83,2 %; stadiu D: < 1 % comparativ cu 0 %).

Studiul a fost oprit după o analiză interimară a SG (supraviețuirea globală, Overall Survival), care a intersectat limita prespecificată de eficacitate. Această analiză statistică a OS arată un avantaj semnificativ al sorafenib față de placebo pentru SG (RR: 0.69, $p = 0,00058$, vezi tabelul 2).

În acest studiu, există date limitate provenite de la pacienții încadrați conform clasificării Child Pugh, în clasa B de afectare hepatică, și în clasa C (date de la un singur pacient care a fost inclus în studiu).

Tabelul 3: Rezultatele eficacității din studiul 3 (studiu 100554) în carcinomul hepatocelular

Parametru de eficacitate	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Valoarea p	RR (Î 95%)
Supraviețuirea globală (SG) [mediană, săptămâni (Î 95%)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Timp de progresie (TTP) [mediană, săptămâni (Î 95%)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

Î = interval de încredere, RR= indicele de risc (sau riscul relativ, hazard ratio) (sorafenib comparativ placebo)

* semnificativă statistic, deoarece valoarea lui p a fost sub valoarea limită O'Brien Fleming prespecificată de 0,0077

**evaluare radiologică independentă

Un al doilea studiu de fază III, internațional, multi-centric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, (Studiul 4, 11849) a evaluat beneficiul clinic al sorafenib la 226 de pacienți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat. Acest studiu desfășurat în China, Korea și Taiwan a confirmat constatările Studiului 3 referitor la profilul beneficiu - risc favorabil al sorafenib (RR (SG): 0,68, $p = 0,01414$).

În cadrul factorilor de stratificare prestabiliți (status de performanță ECOG, prezența sau absența invaziei vasculare și/sau a extinderii extrahepatice a tumorii) în ambele Studii 3 și 4, indicele de risc a fost în mod constant în favoarea sorafenib față de placebo. Analizele exploratorii ale subgrupurilor au sugerat că la pacienții cu metastaze la distanță din momentul inițial s-a obținut un efect al tratamentului mai puțin pronunțat.

Carcinom cu celule renale

Siguranța și eficacitatea sorafenib în tratamentul carcinomului cu celule renale (CCR) în stadiu avansat au fost investigate în cadrul a două studii clinice:

Studiul 1 (studiu 11213) a fost un studiu de fază III, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu 903 pacienți. Au fost incluși numai pacienții cu carcinom renal cu celule clare și cu risc prognostic scăzut și intermediar, conform MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Obiectivele primare au fost supraviețuirea globală (SG) și timpul de supraviețuire liberă de progresia bolii (SFP, supraviețuire fără progresie, progression-free survival).

Aproximativ jumătate dintre pacienți au avut un indice de performanță ECOG egal cu 0, iar ceilalți pacienți s-au situat în grupa cu risc scăzut, conform modelului MSKCC.

PFS a fost calculat prin evaluări radiologice independente, în orb, pe baza criteriilor RECIST. Analiza PFS a fost efectuată pe baza a 342 de evenimente la 769 de pacienți. Media PFS a fost de 167 de zile la pacienții randomizați pentru tratamentul cu sorafenib, față de 84 de zile la pacienții care au primit placebo (RR = 0,44 [indicele de risc]; Î 95 %: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Vârsta, prognosticul conform MSKCC, indicele de performanță ECOG și terapia anterioară nu au afectat gradul de eficacitate a tratamentului.

S-a efectuat o analiză intermediară (a doua analiză intermediară) asupra supraviețuirii globale (SG), pe baza

a 367 de decese din cei 903 pacienți. Valoarea alfa nominală pentru această analiză a fost egală cu 0,0094. Supraviețuirea mediană a fost de 19,3 luni la pacienții randomizați pentru tratamentul cu sorafenib, față de 15,9 luni la pacienții care au primit placebo (RR = 0,77; ÎI 95 %: 0,63 - 0,95; p = 0,015). În momentul acestei analize, aproximativ 200 de pacienți fuseseră transferați din grupul placebo în grupul tratat cu sorafenib.

Studiul 2 a fost un studiu de fază II, de întrerupere, la pacienți cu malignități metastatice, inclusiv CCR. Pacienții cu boală stabilă în timpul tratamentului cu sorafenib au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau pentru a continua terapia cu sorafenib. Timpul de supraviețuire în absența semnelor de evoluție a bolii (PFS) la pacienții cu CCR a fost semnificativ superior în grupul sorafenib (163 de zile) față de grupul placebo (41 de zile) (p = 0,0001, HR = 0,29).

Carcinom tiroidian diferențiat (CTD)

Studiul 5 (studiul 14295) a fost un studiu de fază III, internațional, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, care a evaluat 417 pacienți cu CTD avansat local sau metastatic, refractar la iod radioactiv. Obiectivul primar a fost supraviețuirea liberă de progresie a bolii (PFS, progression free survival - supraviețuire fără progresia bolii), evaluată radiologic independent, în orb, pe baza criteriilor RECIST. Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea globală (SG), rata răspunsului tumoral și durata răspunsului. După progresia bolii, pacienților li s-a permis să primească sorafenib în regim deschis.

Pacienții au fost incluși în studiu dacă progresia bolii a apărut într-un interval de 14 luni de la înrolare și aveau CTD refractar la terapia cu iod radioactiv (IRA). CTD refractar la IRA a fost definit drept prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau la administrarea cumulată de $IRA \geq 22,2$ GBq sau apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni de la înrolare sau după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt.

Caracteristicile demografice și ale pacienților la momentul inițial au fost bine echilibrate pentru cele două grupuri de tratament. 86% dintre pacienți au prezentat metastaze la nivelul plămânilor, 51% dintre pacienți la nivelul ganglionilor limfatici și 27% dintre pacienți la nivel osos. Valoarea mediană a activității iodului radioactiv administrată cumulată înainte de înrolare a fost de aproximativ 14,8 GBq.

Majoritatea pacienților prezentau carcinom papilar (56,8%), urmat de carcinom folicular (25,4%) și carcinom slab diferențiat (9,6%).

Timpul median de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) a fost de 10,8 luni în grupul de tratament cu sorafenib comparativ cu 5,8 luni în grupul placebo (RR=0,587; Interval de încredere (ÎI) 95%: 0,454; 0,758; valoarea p unilaterală < 0,0001).

Efectul sorafenib asupra SFP a fost același indiferent de regiunea geografică, vârsta peste sau sub 60 de ani, gen, subtip histologic și prezența sau absența metastazelor osoase.

În analiza de supraviețuire globală, efectuată la 9 luni după data limită pentru analiza finală SFP, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală între grupurile de tratament (RR a fost 0,884; ÎI 95% 0,633, 1,236, valoarea p unilaterală 0,236). SG mediană nu a fost atinsă pentru grupul de tratament cu sorafenib și a fost de 36,5 luni pentru grupul placebo. O sută cincizeci și șapte (75%) dintre pacienții randomizați pentru administrarea placebo și 61 (30%) dintre pacienții randomizați pentru administrarea sorafenib au primit sorafenib în regim deschis.

Durata mediană a terapiei în perioada în regim dublu-orb a fost de 46 săptămâni (interval 0,3-135) pentru pacienții cărora li s-a administrat sorafenib și de 28 săptămâni (interval 1,7-132) pentru pacienții din grupul placebo.

Nu s-a observat niciun răspuns complet (RC) pe baza criteriilor RECIST. Rata de răspuns global (RC + răspuns parțial (RP)) pe baza evaluării radiologice independente a fost mai crescută în grupul cu sorafenib (24 pacienți, 12,2%) decât în grupul placebo (1 pacient, 0,5%), valoarea p unilaterală < 0,0001. Durata mediană a răspunsului a fost de 309 zile (ÎI 95%: 226; 505 zile) la pacienții cărora li s-a administrat sorafenib la care s-a obținut RP.

O analiză de subgrup post-hoc pe baza dimensiunii maxime a tumorii a evidențiat un efect al tratamentului asupra SFP în favoarea sorafenib față de placebo pentru pacienții cu o dimensiune maximă a tumorii de 1,5 cm sau mai mare (RR 0,54 (Î 95%: 0,41-0,71)), raportându-se un efect mai redus numeric la pacienții cu o dimensiune maximă a tumorii mai mică de 1,5 cm (RR 0,87 (Î 95%: 0,40-1,89)).

O analiză de subgrup post-hoc pe baza simptomelor date de carcinomul tiroidian diferențiat de la momentul inițial a evidențiat un efect al tratamentului asupra PFS în favoarea sorafenib față de placebo, atât pentru pacienții simptomatici cât și pentru cei asimptomatici. HR de supraviețuire fără progresia bolii a fost de 0,39 (Î 95%: 0,2–0,72) pentru pacienții cu simptome la momentul inițial și de 0,60 (Î 95%: 0,45-0,81) pentru pacienții fără simptome la momentul inițial.

Prelungirea intervalului QT

În timpul unui studiu clinic de farmacologie, determinările intervalelor QT/QTc au fost înregistrate la 31 de pacienți la momentul inițial (pre-tratament) și post-tratament. După un ciclu de tratament de 28 de zile în momentul concentrației maxime de sorafenib, intervalul QTcB a fost prelungit cu 4 ± 19 msec și intervalul QTcF cu 9 ± 18 msec, comparativ cu tratamentul placebo la momentul inițial. La niciun subiect nu s-a înregistrat interval QTcB sau interval QTcF > 500 msec pe parcursul monitorizării ECG după tratament (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sorafenib Stada la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul de pelvis renal și de rinichi (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcom cu celule clare, nefrom mezoblastic, carcinomul renal medular și tumora renală rabdoidă) și carcinomul hepatic și de duct biliar intrahepatic (excluzând hepatoblastomul) și carcinomul tiroidian diferențiat (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea sorafenib comprimate, biodisponibilitatea relativă medie este de 38 - 49 % față de cea a unei soluții orale. Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută. După administrarea pe cale orală, sorafenib atinge concentrațiile plasmatice maxime în aproximativ 3 ore. La administrarea cu alimente bogate în grăsimi, absorbția sorafenib a scăzut cu 30 % față de administrarea à jeun.

C_{max} medie și ASC au crescut disproporțional pentru dozele de peste 400 mg administrate de două ori pe zi. Procentul de legare *in vitro* a sorafenib de proteinele plasmatice umane este de 99,5%.

Dozele repetate de sorafenib timp de 7 zile au dus la o acumulare de 2,5 până la 7 ori mai mare decât la administrarea unei doze unice. Sorafenib atinge concentrațiile plasmatice de echilibru într-un interval de 7 zile, cu un raport dintre media concentrațiilor maxime și a celor minime mai mic decât 2.

Concentrațiile la starea de echilibru ale sorafenib administrat în doza de 400 mg de două ori pe zi au fost evaluate la pacienții cu CTD, CCR și CHC. Concentrația medie cea mai crescută a fost observată la pacienții cu CTD (aproximativ de două ori mai mare decât cea observată la pacienții cu CCR și CHC), deși variabilitatea a fost crescută pentru toate tipurile de tumori. Cauza concentrației crescute la pacienții cu CTD este necunoscută.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare a sorafenib este de aproximativ 25 - 48 de ore. Sorafenib este metabolizat predominant pe cale hepatică, prin metabolizare oxidativă mediată de CYP3A4, iar glucuronidarea este mediată de UGT1A9. Forma conjugată a sorafenib poate fi separată în tractul gastro-

intestinal de activitatea bacteriană glucuronidazică, permițând reabsorbția substanței active neconjugate. Administrarea concomitentă de neomicină arată interferența cu acest proces, scăzând biodisponibilitatea sorafenib cu 54%.

La concentrațiile de echilibru, sorafenib reprezintă aproximativ 70 - 85 % dintre substanțele circulante plasmatic analizate. Au fost identificați opt metaboliți ai sorafenib, dintre care cinci detectați în plasmă. Principalul metabolit circulant în plasmă al sorafenib, N-oxid piridina, demonstrează o eficacitate *in vitro* similară cu cea a sorafenib. La starea de echilibru, acest metabolit reprezintă aproximativ 9 - 16 % dintre metaboliții circulanți analizați în studiu.

În urma administrării orale a unei doze de 100 mg de sorafenib sub formă de soluție, doza a fost recuperată în proporție de 96 % în interval de 14 zile, dintre care 77 % a fost eliminată prin fecale și 19 % prin urină sub formă de metaboliți glucuronidați. Sorafenib nemodificat, reprezentând 51 % din doză, a fost detectat în fecale dar nu și în urină, indicând o posibilă contribuție a excreției biliare a substanței active nemodificate la eliminarea sorafenib.

Farmacocinetica la grupe speciale de populație

Analizele datelor demografice sugerează că nu există nicio relație între farmacocinetică și vârstă (până la 65 de ani), sex sau greutate corporală.

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică privind administrarea sorafenib la copii și adolescenți.

Rasa

Nu există diferențe farmacocinetice semnificative clinic între subiecții de rasă caucaziană și rasă asiatică.

Insuficiența renală

În patru studii clinice de fază I, expunerea constantă la sorafenib a pacienților cu insuficiență renală ușoară sau moderată a fost similară cu expunerea pacienților cu funcție renală normală. În studii clinice farmacologice (o singură doză de 400 mg sorafenib) nu a fost observată nicio relație între expunerea la sorafenib și funcția renală la pacienții cu funcție renală normală, insuficiență renală moderată sau severă. Nu sunt disponibile date la pacienții care necesită dializă.

Insuficiența hepatică

Expunerea la sorafenib a pacienților cu carcinom hepatocelular (CHC) cu insuficiență hepatică conform clasificării Child- Pugh clasa A sau B (ușoară până la moderată) a fost comparabilă și s-a situat între aceleași limite cu cea a pacienților fără funcție hepatică deteriorată. Farmacocinetica sorafenib la pacienți cu insuficiență hepatică conform clasificării Child-Pugh clasa A sau B fără CHC a fost similară cu farmacocinetica observată la voluntari sănătoși. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă Child-Pugh grad C. Sorafenib fiind eliminat predominant pe cale hepatică, expunerea ar putea fi crescută la acest grup de pacienți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al sorafenib a fost realizat la șoarece, șobolan, câine și iepure. Toxicitatea după doze repetate a evidențiat modificări (degenerescență și regenerare) la nivelul mai multor organe, la expuneri sub nivelul anticipat al expunerii clinice (pe baza comparațiilor ASC). După doze repetate la câinii tineri aflați în creștere, s-au observat efecte asupra oaselor și dentiției, pentru expuneri mai mici decât nivelul expunerii clinice. Modificările au constat în îngroșarea neregulată a cartilajelor de creștere ale femurului, hipocelularitate a măduvei osoase în vecinătatea cartilajelor de creștere modificate și alterări ale compoziției dentinei. La câinii adulți nu au fost induse efecte similare.

A fost efectuat programul standard de studii pentru evaluarea genotoxicității și au fost obținute rezultate pozitive în ceea ce privește creșterea numărului de aberații cromozomiale structurale, *in vitro* la testarea celulelor de mamifere (celule ovariene de femele de hamster chinezesc). Sorafenib nu a dovedit genotoxicitate în urma testului Ames și nici în urma testului micronucleilor *in vivo* la șoarece. În urma testului *in vitro* pe celule bacteriene (testul Ames), un produs intermediar din procesul de fabricație, prezent și în substanța activă finită (< 0,15 %), a prezentat un rezultat pozitiv privind efectul mutagen. În plus, lotul de sorafenib testat în cadrul bateriei standard de studiere a genotoxicității a inclus 0,34 % PAPE. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate privind sorafenib.

Nu s-au efectuat studii specifice la animale pentru evaluarea efectului sorafenib asupra fertilității. Totuși, se poate anticipa un efect advers asupra fertilității feminine și masculine, deoarece studiile pe animale privind dozele repetate au demonstrat modificări ale organelor reproductive feminine și masculine, la expuneri sub nivelul anticipat al expunerii clinice (pe baza ASC). Modificările tipice au constat în semne de degenerescență și dezvoltare întârziată la nivelul testiculelor, epididimului, prostatei și veziculelor seminale la șobolan. Femelele de șobolan au prezentat necroza centrală a corpilor galbeni și oprirea dezvoltării foliculului ovarian. La câine, s-a observat degenerescența tubulară a testiculelor și oligospermie.

Administrat la șobolan și iepure, sorafenib a demonstrat efecte embriotoxice și teratogene la expuneri sub nivelul expunerii clinice. Efectele observate au inclus scăderea greutateii corporale maternă și fetală, incidența crescută a resorbției fetale și creșterea numărului de malformații externe și viscerale.

Studiile privind evaluarea riscului pentru mediu au evidențiat faptul că tosilatul de sorafenib are potențial de persistență, bioacumulare și toxicitate pentru mediu. (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Hipromeloză 2910 (E 464)
Croscarmeloză sodică (E 468)
Celuloză microcristalină (E 460)
Stearat de magneziu (E 470b)
Laurilsulfat de sodiu (E 514)

Film de acoperire

Hipromeloză 2910 (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol (E 1521)
Oxid roșu de fier (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pentru blistere din OPA-Al-PVC/Al: 4 ani

Pentru blistere din PVC-PE-PVdC/Al: 4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru blistere din PVC-PE-PVdC/Al:

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

Pentru blistere din OPA-Al-PVC/Al:

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din PVC-PE-PVdC/Al cu 56, 112 comprimate filmate

Cutie cu blistere cu doze unitare din PVC-PE-PVdC/Al cu 56 x 1, 112 x 1 comprimate filmate

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al cu 60 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc potențial pentru mediu. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA M&D SRL

Strada Sfântul Elefterie, nr. 18, Parte A, Etaj 1, Sector 5, București
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15986/2025/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2020

Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2025