

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sorafenib/Sandoz 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg sorafenib (ως tosylate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε στην παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κοκκινο-καφέ χρώματος, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα οποία στη μία πλευρά έχουν χαραγμένο το "200" και από την άλλη πλευρά είναι απλά, με διάμετρο δισκίου 12,0 mm ± 5%.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

#### Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το Sorafenib/Sandoz ενδείκνυται για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (βλ. παράγραφο 5.1).

#### Καρκίνωμα νεφρών

Το Sorafenib/Sandoz ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία βασισμένη σε άλφα-ιντερφερόνη ή ιντερλευκίνη-2 ή θεωρούνται ακατάλληλοι να λάβουν τέτοια θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Sorafenib/Sandoz θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Sorafenib/Sandoz στους ενήλικες είναι 400 mg sorafenib (δύο δισκία των 200 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμα με ολική ημερήσια δόση 800 mg).

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο εξακολουθεί να παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να επισυμβεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

#### Προσαρμογές δοσολογίας

Η αντιμετώπιση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με sorafenib.

Όταν είναι αναγκαία η μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) και του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (RCC), η δόση του

Sorafenib/Sandoz θα πρέπει να μειωθεί σε δύο δισκία των 200 mg sorafenib εφάπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sorafenib/Sandoz σε παιδιά και εφήβους ηλικίας <18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (ασθενείς άνω των 65 χρόνων).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνιστάται η παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών στους ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με Child Pugh A ή B (ήπια έως μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με Child Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συστήνεται η χορήγηση του sorafenib χωρίς φαγητό ή με ένα γεύμα χαμηλής ή μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά. Εάν ο ασθενής πρόκειται να λάβει ένα υψηλό σε λιπαρά γεύμα, τα δισκία sorafenib θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Δερματολογικές τοξικότητες

Δερματικές αντιδράσεις χεριού ποδιού (παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία) και εξάνθημα αντιπροσωπεύουν τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το sorafenib. Το εξάνθημα και οι δερματικές αντιδράσεις χεριού ποδιού είναι συνήθως CTC (Common Toxicity Criteria) Βαθμός 1 και 2 και γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας με το sorafenib. Ο χειρισμός των δερματολογικών τοξικοτήτων μπορεί να περιλαμβάνει τοπικές θεραπείες συμπτωματικής ανακούφισης, προσωρινή διακοπή της θεραπείας και/ή αναπροσαρμογή της δόσης του sorafenib ή σε σοβαρές ή εμμένουσες καταστάσεις, μόνιμη διακοπή του sorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Υπέρταση

Μια αυξημένη επίπτωση υπέρτασης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που θεραπεύονται με sorafenib. Η υπέρταση ήταν συνήθως ήπια έως μέτρια, συνέβη νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ήταν δεκτική στο χειρισμό με την κλασική αντιυπερτασική θεραπεία. Η αρτηριακή πίεση του αίματος θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά και να αντιμετωπίζεται, εάν απαιτείται, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική. Σε περιπτώσεις σοβαρής ή εμμένουσας υπέρτασης ή υπερτασικής κρίσης παρά τη

χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής του sorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση των αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να συμβάλλει στο σχηματισμό ανευρυσμάτων ή/και αρτηριακών διαχωρισμών. Πριν την έναρξη του sorafenib, αυτός ο κίνδυνος θα πρέπει να αξιολογηθεί προσεκτικά σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

#### Υπογλυκαιμία

Κατά την διάρκεια της θεραπείας με sorafenib έχουν αναφερθεί μειώσεις στη γλυκόζη στο αίμα, οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις ήταν κλινικά συμπτωματικές και απαιτούσαν νοσηλεία. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής υπογλυκαιμίας, το sorafenib θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά ώστε να αξιολογηθεί εάν η δόση του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να προσαρμοστεί.

#### Αιμορραγία

Μπορεί να υπάρξει ένας αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μετά τη χορήγηση του sorafenib. Εάν κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο καθιστά αναγκαία την ιατρική παρέμβαση, συνιστάται να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής του sorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Καρδιακή ισχαιμία και/ή έμφραγμα

Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (μελέτη 1, βλ. παράγραφο 5.1) η επίπτωση συμβαμάτων καρδιακής ισχαιμίας / εμφράγματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υψηλότερα στην ομάδα του sorafenib (4,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,4%). Στη μελέτη 3 (βλ. παράγραφο 5.1), η επίπτωση συμβαμάτων καρδιακής ισχαιμίας / εμφράγματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,7% στους ασθενείς που λάμβαναν sorafenib σε σύγκριση με το 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ασθενείς με ασταθή στεφανιαία νόσο ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής του sorafenib σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή ισχαιμία και/ή έμφραγμα (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Έχει αποδειχθεί ότι το sorafenib επιμηκύνει το διάστημα QT/QTc (βλ. παράγραφο 5.1), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες. Το sorafenib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν επιμήκυνση του διαστήματος QTc, όπως ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT, ασθενείς υπό θεραπεία με υψηλή αθροιστική δόση anthracycline, ασθενείς που λαμβάνουν ορισμένα αντι-αρρυθμικά φάρμακα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε επιμήκυνση του διαστήματος QT, καθώς επίσης και σε αυτούς που έχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαμία ή υπομαγνησιαίμια. Όταν χρησιμοποιείται το sorafenib σε αυτούς τους ασθενείς, περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηλεκτροκαρδιογραφήματα και ηλεκτρολύτες (μαγνήσιο, κάλιο, ασβέστιο) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

#### Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ένα όχι συχνό σύμπτωμα και έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λαμβάνουν sorafenib. Σε κάποιες περιπτώσεις αυτό δεν συσχετίστηκε με έκδηλο ενδοκοιλιακό όγκο. Η θεραπεία με sorafenib θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.8).

## Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με Child Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Αφού το sorafenib απομακρύνεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού, η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

## Συγχορήγηση με βαρφαρίνη

Ασυνήθη αιμορραγικά επεισόδια ή αυξήσεις της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) έχουν αναφερθεί σε κάποιους που λαμβάνουν βαρφαρίνη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με sorafenib. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βαρφαρίνη ή rhenprocoumon θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης, το INR ή κλινικά αιμορραγικά επεισόδια (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

## Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την επίδραση του sorafenib στην επούλωση τραυμάτων. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με sorafenib, για προληπτικούς λόγους, σε ασθενείς που υπόκεινται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη αναφορικά με το χρόνο επανέναρξης της θεραπείας μετά από μεγάλη χειρουργική επέμβαση. Επομένως, η απόφαση να ξαναρχίσει η θεραπεία με sorafenib μετά από μια μεγάλη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική αξιολόγηση της επαρκούς επούλωσης του τραύματος.

## Ηλικιωμένοι

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

## Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται sorafenib με ουσίες που μεταβολίζονται/απεκκρίνονται κυρίως μέσω των οδών του UGT1A1 (π.χ. irinotecan) ή UGT1A9 (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν το sorafenib συγχορηγείται με docetaxel (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση της νεομυκίνης ή άλλων αντιβιοτικών, τα οποία προκαλούν μείζονες οικολογικές διαταραχές στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα, μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του sorafenib (βλ. παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων sorafenib στο πλάσμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας με αντιβιοτικά.

Υψηλότερη θνησιμότητα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνωμα του πνεύμονα που έλαβαν θεραπεία με sorafenib σε συνδυασμό με χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα. Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που παρακολουθούσαν ασθενείς με Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα, στην υποομάδα των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνωμα του πνεύμονα στους οποίους χορηγήθηκε sorafenib ως πρόσθετη θεραπεία στο σχήμα paclitaxel/carboplatin, το HR για την συνολική επιβίωση βρέθηκε να είναι 1,81 (95% CI 1,19, 2,74) και αντίστοιχα ως πρόσθετη θεραπεία στο σχήμα gemcitabine/cisplatin 1,22 (95% CI 0,82, 1,80). Δεν επικράτησε καμία συγκεκριμένη αιτία θανάτου, αλλά παρατηρήθηκαν υψηλότερη συχνότητα αναπνευστικής ανεπάρκειας, αιμορραγίες και λοιμώξεις ως ανεπιθύμητες ενέργειες, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sorafenib ως πρόσθετη θεραπεία σε χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα.

## Προειδοποιήσεις ειδικές για τη νόσο

### Καρκίνωμα νεφρών

Ασθενείς υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με την προγνωστική ομάδα MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), δεν συμπεριλήφθηκαν στην κλινική μελέτη φάσης III για καρκίνωμα νεφρών (βλ. μελέτη 1 στην παράγραφο 5.1), και δεν έχει αξιολογηθεί η αναλογία οφέλους-κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά “χωρίς νάτριο”.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων

Χορήγηση ριφαμπικίνης για 5 ημέρες πριν τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσεως sorafenib επέφερε κατά μέσο όρο 37% μείωση της AUC του sorafenib. Άλλοι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 και/ή της γλυκουρονιδίωσης (π.χ. *Hypericum perforatum* επίσης γνωστό ως St. John's wort, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και δεξαμεθαζόνη) μπορούν επίσης να αυξήσουν το μεταβολισμό του sorafenib και επομένως να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sorafenib.

#### Αναστολείς CYP3A4

Η κετοконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 που χορηγήθηκε εφάπαξ ημερησίως για 7 ημέρες σε υγιείς άντρες εθελοντές, δεν επηρέασε τη μέση AUC μίας εφάπαξ δόσης 50 mg του sorafenib. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις του sorafenib με τους αναστολείς CYP3A4 είναι απίθανες.

#### Υποστρώματα CYP2B6, CYP 2C8 και CYP2C9

Το sorafenib ανέστειλε *in vitro* τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9 με παρόμοια δραστηριότητα. Ωστόσο, σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες, ταυτόχρονη χορήγηση του sorafenib 400 mg δύο φορές ημερησίως με cyclophosphamide, έναν αναστολέα του CYP2B6 ή rucaparib, έναν αναστολέα του CYP2C8, δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική αναστολή. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το sorafenib, στη συνιστώμενη δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως, μπορεί να μην είναι ένας *in vivo* αναστολέας του CYP2B6 ή του CYP2C8.

Επιπρόσθετα, ταυτόχρονη θεραπεία με sorafenib και warfarin, ένα υπόστρωμα του CYP2C9, δεν είχε ως αποτέλεσμα μεταβολές στο μέσο PT-INR σε σύγκριση με το placebo. Συνεπώς, και ο κίνδυνος για κλινικά σχετική *in vivo* αναστολή του CYP2C9 από το sorafenib μπορεί να αναμένεται να είναι χαμηλός. Ωστόσο, θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά το INR σε ασθενείς που λαμβάνουν warfarin ή phenprocoumon (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Υποστρώματα CYP3A4, CYP2D6 και CYP2C19

Ταυτόχρονη χορήγηση του sorafenib με midazolam, dextromethorphan ή ομεπραζόλη, τα οποία είναι υποστρώματα των κυτοχρωμάτων CYP3A4, CYP2D6 και CYP2C19, αντίστοιχα, δεν επηρέασε την έκθεση αυτών των παραγόντων. Αυτό υποδεικνύει ότι το sorafenib δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας αυτών των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επομένως, κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις του sorafenib με τα υποστρώματα αυτών των ενζύμων είναι απίθανες.

#### Υποστρώματα UGT1A1 και UGT1A9

Το sorafenib ανέστειλε *in vitro* τη γλυκουρονιδίωση μέσω των UGT1A1 και UGT1A9. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.4).

#### Μελέτες *in vitro* της επαγωγής του ενζύμου CYP

Οι δραστηριότητες των CYP1A2 και CYP3A4 δεν επηρεάστηκαν μετά από αγωγή καλλιεργείων ανθρώπινων ηπατοκυττάρων με sorafenib, υποδεικνύοντας ότι είναι απίθανο το sorafenib να είναι επαγωγέας των CYP1A2 και CYP3A4.

### Υποστρώματα P-gr

Το sorafenib έχει δείξει να αναστέλλει *in vitro* την πρωτεΐνη μεταφορέα της p-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp). Αυξημένες συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-gr στο πλάσμα, όπως η διγοξίνη, δεν μπορούν να αποκλειστούν με ταυτόχρονη θεραπεία με sorafenib.

### Συνδυασμός με άλλους αντι-νεοπλασματικούς παράγοντες

Σε κλινικές μελέτες, το sorafenib χορηγήθηκε με ποικιλία άλλων αντι-νεοπλασματικών παραγόντων στα συνήθη δοσολογικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων των gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, carboplatin, capecitabine, doxorubicin, irinotecan, docetaxel και cyclophosphamide. Το sorafenib δεν είχε καμία σχετική κλινική επίδραση στη φαρμακοκινητική του gemcitabine, του cisplatin, του carboplatin, του oxaliplatin ή του cyclophosphamide.

### Paclitaxel/carboplatin

- Χορήγηση του paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) και carboplatin (AUC=6) με sorafenib (≤400 mg δύο φορές ημερησίως), χορηγούμενο με ένα διάλειμμα 3 ημερών στη δοσολογία του sorafenib (δύο μέρες πριν και την ημέρα χορήγησης του paclitaxel/carboplatin), δεν είχε ως αποτέλεσμα σοβαρή επίδραση στη φαρμακοκινητική του paclitaxel.
- Συγχορήγηση του paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>, μία φορά κάθε 3 εβδομάδες) και carboplatin (AUC=6) με sorafenib (400 mg δύο φορές ημερησίως, χωρίς διάλειμμα στη δοσολογία του sorafenib) είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση 47% στην έκθεση του sorafenib, μία αύξηση 29% στην έκθεση του paclitaxel και μία αύξηση 50% στην έκθεση του 6-OH paclitaxel. Η φαρμακοκινητική του carboplatin δεν επηρεάστηκε.

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγούνται το paclitaxel και το carboplatin με το sorafenib με ένα διάλειμμα 3 ημερών στη δοσολογία του sorafenib (δύο μέρες πριν και την ημέρα χορήγησης του paclitaxel/carboplatin). Η κλινική σημασία της αύξησης της έκθεσης του sorafenib και του paclitaxel, με τη συγχορήγηση με sorafenib χωρίς διάλειμμα στη δοσολογία του, είναι άγνωστη.

### Capecitabine

Συγχορήγηση του capecitabine (750-1050 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως, Ημέρες 1-14 κάθε 21 ημέρες) και sorafenib (200 ή 400 mg δύο φορές ημερησίως, συνεχής αδιάκοπη χορήγηση) δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μεταβολή στην έκθεση σε sorafenib, αλλά μία αύξηση 15-50% στην έκθεση σε capecitabine και μία αύξηση 0-52% στην έκθεση σε 5-FU. Η κλινική σημασία αυτών των μικρών προς μέτριων αυξήσεων στην έκθεση του capecitabine και του 5-FU, όταν συγχορηγούνται με το sorafenib, είναι άγνωστη.

### Doxorubicin/Irinotecan

Ταυτόχρονη θεραπεία με sorafenib είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 21% στην AUC του doxorubicin. Όταν χορηγήθηκε με irinotecan, του οποίου ο ενεργός μεταβολίτης SN-38 μεταβολίζεται περαιτέρω από την οδό UGT1A1, υπήρχε μία 67-120% αύξηση στην AUC του SN-38 και μία αύξηση 26-42% στην AUC του irinotecan. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

### Docetaxel

Όταν συγχρηγήθηκε docetaxel (75 ή 100 mg/m<sup>2</sup> χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 21 ημέρες) με sorafenib (200 mg δύο φορές ημερησίως ή 400 mg δύο φορές ημερησίως χορηγήθηκαν στον κύκλο των 21 ημερών από την Ημέρα 2 έως 19 με διακοπή 3 ημερών στη δοσολογία κατά τη χορήγηση του docetaxel) υπήρξε μια 36-80% αύξηση στην AUC του docetaxel και μία 16-32% αύξηση στη C<sub>max</sub> του docetaxel. Προσοχή συνιστάται όταν το sorafenib συγχρηγείται με docetaxel (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Συνδυασμός με άλλους παράγοντες

##### *Νεομυκίνη*

Συγχρηγήση της νεομυκίνης, ενός μη-συστηματικού αντιμικροβιακού παράγοντα, ο οποίος χρησιμοποιείται για την εξάλειψη της γαστρεντερικής χλωρίδας, παρεμποδίζει την εντεροπατική ανακύκλωση του sorafenib (βλ. παράγραφο 5.2 Μεταβολισμός και απομάκρυνση) με αποτέλεσμα την μειωμένη έκθεση σε sorafenib. Σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι ήταν υπό θεραπεία με νεομυκίνη για 5 ημέρες, ο μέσος όρος έκθεσης σε sorafenib μειώθηκε κατά 54%. Επιδράσεις άλλων αντιβιοτικών δεν έχουν μελετηθεί, αλλά θα εξαρτώνται πιθανότατα από την ικανότητα τους να παρεμποδίζουν τους μικροοργανισμούς με δράση γλυκουρονιδάσης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του sorafenib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων δυσμορφιών (βλ. παράγραφο 5.3). Σε αρουραίους, το sorafenib και οι μεταβολίτες του έδειξαν ότι διαπερνούν τον πλακούντα και το sorafenib αναμένεται να προκαλέσει βλαβερές επιδράσεις στο έμβρυο. Το sorafenib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο, μετά από προσεκτική εκτίμηση για τις ανάγκες της μητέρας και τον κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το sorafenib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε ζώα, το sorafenib και/ή οι μεταβολίτες του απεκκρίθηκαν στο γάλα. Λόγω του ότι το sorafenib θα μπορούσε να βλάψει την ανάπτυξη και εξέλιξη του βρέφους (βλ. παράγραφο 5.3), οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια θεραπείας με sorafenib.

##### Γονιμότητα

Αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν περαιτέρω ότι το sorafenib μπορεί να επηρεάσει την αντρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το sorafenib επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου/ισχαιμία, γαστρεντερική διάτρηση, φαρμακευτική ηπατίτιδα, αιμορραγία και υπέρταση/υπερτασική κρίση.



Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, κόπωση, αλωπεκία, λοίμωξη, δερματική αντίδραση χεριού ποδιού (αντιστοιχεί σε σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας κατά MedDRA) και εξάνθημα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης, είναι καταχωρημένες παρακάτω στον πίνακα 1, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (κατά MedDRA) και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Μέσα στην κάθε ομάδα συχνότητων, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

**Πίνακας 1: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από ασθενείς σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές ή μέσω μετεγκριτικής χρήσης.**

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοίμωξη	θυλακίτιδα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	λεμφοπενία	λευκοπενία, ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσοποιητικ ού συστήματος			αντιδράσεις υπερευαισθησί ας (συμπεριλαμβ ανομένων δερματικών αντιδράσεων και κνίδωσης), αναφυλακτική αντίδραση	αγγειοοίδημα	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		υποθυρεοειδισ μός	υπερθυρεοειδι σμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	ανορεξία, υποφωσφαταιμ ία	υπασβεστιαμία, υποκαλιαιμία, υπονατριαίμια, υπογλυκαιμία	αφυδάτωση		
Ψυχιατρικές διαταραχές		κατάθλιψη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		περιφερική αισθητική νευροπάθεια, δυσγευσία	αναστρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφα λοπάθεια*		εγκεφαλο πάθεια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		εμβοές			

Καρδιακές διαταραχές		συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια*, ισχαιμία του μυοκαρδίου και έμφραγμα*		επιμήκυνση του διαστήματος QT	
Αγγειακές διαταραχές	αιμορραγία (συμπερ. γαστρεντερικής*, αναπνευστικής οδού* και εγκεφαλικής αιμορραγίας*), υπέρταση	έξαψη	υπερτασική κρίση*		ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		ρινόρροια, δυσφωνία	συμβάντα που μοιάζουν με τη διάμεση πνευμονοπάθεια* (πνευμονίτιδα, μετακτινική πνευμονίτιδα, οξεία αναπνευστική δυσχέρεια κτλ.)		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα	στοματίτιδα (συμπεριλαμβανόμενων της ξηροστομίας και γλωσσοδυνίας), δυσπεψία, δυσφαγία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση	παγκρεατίτιδα, γαστρίτιδα, γαστρεντερικές διατρήσεις*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			αύξηση χολερυθρίνης και ίκτερος, χολοκυστίτιδα, χολαγγειίτιδα	φαρμακευτική ηπατίτιδα*	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	ξηροδερμία, εξάνθημα, αλωπεκία, δερματική αντίδραση χεριού ποδιού**, ερύθημα, κνησμός	κερατοακάνθωμα/ καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα, αποφολιδωτική δερματίτιδα, ακμή, απολέπιση δέρματος, υπερκεράτωση	έκζεμα, πολύμορφο ερύθημα	αναμνηστική ακτινοδερματίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, λευκοκυτταρολυτική αγγειίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση*	
Διαταραχές του	αρθραλγία	μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί		ραβδομύλυση	

μυοσκελετικό ύ συστήματος και του συνδετικού ιστού					
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία		νεφρωσικό σύνδρομο	
Διαταραχές του αναπαραγωγικ ού συστήματος και του μαστού		στυτική δυσλειτουργία	γυναικομαστία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση, πόνος, (συμπεριλαμβ νομένου του στόματος, κοιλίας, οστών, πόνος του όγκου και κεφαλαλγία), πυρετός	ασθένεια, γριπώδης συνδρομή, φλεγμονή του βλεννογόνου			
Παρακλινικές εξετάσεις	σωματικό βάρος μειωμένο, αμυλάση αυξημένη, λιπάση αυξημένη	παροδική αύξηση στις τρανσαμινάσες	παροδική αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, INR μη φυσιολογική, επίπεδα προθρομβίνης μη φυσιολογικά		

\* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να έχουν απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα έκβαση. Αυτά τα συμβάντα είναι είτε όχι συχνά είτε με μικρότερη συχνότητα από όχι συχνά.

\*\* Η δερματική αντίδραση χεριού ποδιού αντιστοιχεί στο σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας κατά MedDRA.

° Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

#### Επιπρόσθετες πληροφορίες για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

##### *Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια*

Σε κλινικές μελέτες όπου η εταιρία ήταν χορηγός, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε ως ένα ανεπιθύμητο συμβάν σε 1,9% των ασθενών που βρίσκονταν σε θεραπεία με sorafenib (N=2276). Στη μελέτη 11213 (RCC), ανεπιθύμητα συμβάντα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν σε 1,7% αυτών που βρίσκονταν σε θεραπεία με sorafenib και σε 0,7% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη 100554 (HCC), σε 0,99% αυτών που βρίσκονταν σε θεραπεία με sorafenib και σε 1,1% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο αναφέρθηκαν αυτά τα συμβάντα.

##### *Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς*

Στις κλινικές δοκιμές, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, όπως δερματική αντίδραση χεριού ποδιού, διάρροια, αλωπεκία, μείωση σωματικού βάρους, υπέρταση, υπασβεστιαμία, και κερατοακάνθωμα / καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα, εμφανίστηκαν σε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς σε σύγκριση με ασθενείς στις μελέτες για καρκίνωμα νεφρών ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

#### Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές σε ασθενείς με HCC (μελέτη 3) και RCC (μελέτη 1)

Αυξημένη λιπάση και αμυλάση έχουν πολύ συχνά αναφερθεί. CTCAE Grade 3 ή 4 των αυξήσεων λιπάσης εμφανίστηκαν στο 11% και στο 9% των ασθενών στην ομάδα του sorafenib στη μελέτη 1 (καρκίνωμα νεφρών) και στη μελέτη 3 (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 7% και το 9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. CTCAE Grade 3 ή 4 αύξηση της αμυλάσης αναφέρθηκαν στο 1% και στο 2% των ασθενών στην ομάδα του sorafenib στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3 αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 3% των ασθενών στην κάθε ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αναφέρθηκε κλινική παγκρεατίτιδα σε 2 από τους 451 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με sorafenib (CTCAE Grade 4) στη μελέτη 1, σε 1 από τους 297 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με sorafenib στη μελέτη 3 (CTCAE Grade 2) και σε 1 από τους 451 ασθενείς (CTCAE Grade 2) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1.

Η υποφωσφαταιμία ήταν ένα πολύ συχνό εργαστηριακό εύρημα που παρατηρήθηκε στο 45% και στο 35% των θεραπευόμενων με sorafenib ασθενών, σε σύγκριση με το 12% και το 11% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3, αντίστοιχα. Υποφωσφαταιμία CTCAE Grade 3 (1 – 2 mg/dl) στη μελέτη 1 εμφανίστηκε στο 13% των θεραπευόμενων με sorafenib ασθενών και στο 3% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου, στη μελέτη 3 στο 11% των θεραπευόμενων με sorafenib ασθενών και στο 2% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υποφωσφαταιμίας CTCAE Βαθμός 4 (<1 mg/dl), τόσο σε ασθενείς του sorafenib όσο και του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1, και 1 περίπτωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 3. Η αιτιολογία συσχέτισης της υποφωσφαταιμίας με το sorafenib δεν είναι γνωστή.

CTCAE Grade 3 ή 4 για μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις εμφανίστηκε σε  $\geq 5\%$  των θεραπευόμενων με sorafenib ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας και ουδετεροπενίας.

Υπασβεστιαμία αναφέρθηκε στο 12% και 26,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib σε σύγκριση με 7,5% και 14,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αναφορές υπασβαστιαμίας ήταν χαμηλής βαρύτητας (CTCAE Grade 1 και 2). Υπασβεστιαμία CTCAE Grade 3 (6,0 – 7,0 mg/dL) εμφανίστηκε στο 1,1% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και στο 0,2% και 1,1% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, ενώ υπασβεστιαμία CTCAE Grade 4 (<6,0 mg/dL) εμφανίστηκε στο 1,1% και 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και στο 0,5% και 0% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1 και 3, αντίστοιχα. Η αιτιολογία της υπασβεστιαμίας που σχετίζεται με το sorafenib δεν είναι γνωστή.

Στις μελέτες 1 και 3, μειωμένο κάλιο παρατηρήθηκε στο 5,4% και 9,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib σε σύγκριση με 0,7% και 5,9% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αναφορές υποκαλιαιμίας ήταν χαμηλής βαρύτητας (CTCAE Grade 1). Στις μελέτες αυτές, η υποκαλιαιμία CTCAE Grade 3 εμφανίστηκε στο 1,1% και 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και στο 0,2% και 0,7% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρξαν αναφορές υποκαλιαιμίας CTCAE Grade 4.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για υπερδοσολογία με sorafenib. Η υψηλότερη δόση του sorafenib που μελετήθηκε κλινικά είναι 800 mg δύο φορές ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη δόση ήταν κυρίως διάρροια και δερματολογικά συμβάντα. Στην περίπτωση ύποπτης υπερδοσολογίας, το sorafenib θα πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει υποστηρικτική θεραπεία, όπου είναι απαραίτητο.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01XE05

Το sorafenib είναι ένας αναστολέας πολλαπλών κινασών που έχει δείξει τόσο αντι-πολλαπλασιαστικές όσο και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες *in vitro* και *in vivo*.

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το sorafenib είναι ένας αναστολέας πολλαπλών κινασών που μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων *in vitro*. Το sorafenib αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου σε ένα ευρύ φάσμα ανθρώπινων καρκινικών ξενομοσχευμάτων σε ποντίκια χωρίς θύμο αδένες γεγονός που συνοδεύεται από μείωση της αγγειογένεσης του όγκου. Το sorafenib αναστέλλει τη δράση των στόχων που είναι παρόντες σε ένα καρκινικό κύτταρο (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT και FLT-3) και την αγγείωση του όγκου (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β). Οι RAF κινάσες είναι κινάσες σερίνης/θρεονίνης, ενώ οι c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β είναι υποδοχείς κινασών τυροσίνης.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sorafenib έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) και σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC).

#### Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η Μελέτη 3 (μελέτη 100554) ήταν μια Φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 602 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Τα δημογραφικά και τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν συγκρίσιμα ανάμεσα στην ομάδα του sorafenib και του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά στην κατάσταση ECOG (κατάσταση 0: 54% vs 54%, κατάσταση 1: 38% vs 39%, κατάσταση 2: 8% vs 7%), σταδιοποίηση TNM (στάδιο I: <1% vs <1%, στάδιο II: 10,4% vs 8,3%, στάδιο III: 37,8% vs 43,6%, στάδιο VI: 50,8% vs 46,9%) και σταδιοποίηση BCLC (στάδιο B: 18,1% vs 16,8%, στάδιο C: 81,6 vs 83,2%, στάδιο D: <1% vs 0%).

Η μελέτη σταμάτησε μετά από μία προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση της ολικής επιβίωσης, η οποία διασταυρώθηκε με ένα προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας. Αυτή η ανάλυση ολικής επιβίωσης έδειξε ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα για το sorafenib έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς την ολική επιβίωση (HR:0,69, p=0,00058, βλ. πίνακα 2).

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από αυτή τη μελέτη σε ασθενείς με ηπατική βλάβη τύπου Child-Pugh B και μόνο ένας ασθενής έχει συμπεριληφθεί με Child-Pugh C.

**Πίνακας 2: Δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 3 (μελέτη 100554) στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα**

Παράμετρος δραστηριότητας	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-value	HR (95% CI)
Ολική επιβίωση (OS) [διάμεσος, εβδομάδες (95% CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Χρόνος εξέλιξης (TTP) [διάμεσος, εβδομάδες (95% CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI = Confidence Interval: Διάστημα αξιοπιστίας, HR = Hazard Ratio: Αναλογία κινδύνου (sorafenib έναντι εικονικού φαρμάκου)

\* στατιστικά σημαντικό λόγω του ότι η τιμή p ήταν κάτω από το προκαθορισμένο όριο διακοπής O'Brien Fleming, 0,0077

\*\* ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση

Μία δεύτερη μελέτη Φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (μελέτη 4, 11849) αξιολόγησε το κλινικό όφελος του sorafenib σε 226 ασθενείς με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτή η μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα, στην Κορέα και στην Ταϊβάν επιβεβαίωσε τα ευρήματα της μελέτης 3 σε σχέση με το ευνοϊκό προφίλ οφέλους-κινδύνου του sorafenib (HR (OS): 0,68, p=0,01414).

Στην προκαθορισμένη διαστρωμάτωση των παραγόντων (κατάσταση κατά ECOG, παρουσία ή απουσία μακροσκοπικής αγγειακής διήθησης και/ή εξωηπατικής επέκτασης του όγκου) και στις δύο μελέτες 3 και 4, η HR ήταν σταθερά ευνοϊκότερη για το sorafenib έναντι του εικονικού φαρμάκου. Οι διερευνητικές αναλύσεις των υποομάδων υποδηλώνουν ότι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή αναφοράς αποκομίζουν ένα λιγότερο καταφανές θεραπευτικό αποτέλεσμα.

### Καρκίνωμα νεφρών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sorafenib στη θεραπεία του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (RCC) μελετήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες:

Η μελέτη 1 ( μελέτη 11213) ήταν μία Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε 903 ασθενείς. Μόνο ασθενείς με καρκίνωμα νεφρών εκ διαγών κυττάρων και χαμηλό και διάμεσο κίνδυνο MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) συμπεριλήφθηκαν. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν η ολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς ήταν σε μια κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0, και οι μισοί από τους ασθενείς ήταν στην MSKCC προγνωστική ομάδα χαμηλού κινδύνου.

Ο χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη ακτινολογική τυφλοποιημένη επιτροπή αξιολόγησης χρησιμοποιώντας τα RECIST κριτήρια. Η ανάλυση του χρόνου επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου διενεργήθηκε σε 342 συμβάντα σε 769 ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 167 ημέρες για τους τυχαιοποιημένους με sorafenib ασθενείς σε σύγκριση με τις 84 ημέρες για τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (HR=0,44; 95% CI:0,35-0,55; p<0,000001). Η ηλικία, η προγνωστική ομάδα MSKCC, η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG και η προηγούμενη θεραπεία δεν επηρέασαν το μέγεθος της επίδρασης της θεραπείας.

Μια ενδιάμεση ανάλυση (δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση) για την ολική επιβίωση διενεργήθηκε σε 367 θανάτους σε 903 ασθενείς. Η ονομαστική τιμή άλφα για αυτή την ανάλυση ήταν 0,0094. Η διάμεση επιβίωση ήταν 19,3 μήνες για τους τυχαίοποιημένους με sorafenib ασθενείς σε σύγκριση με τους 15,9 μήνες για τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (HR=0,77; 95% CI:0,63-0,95; p=0,015). Την περίοδο αυτής της ανάλυσης, περίπου 200 ασθενείς μετέβησαν στην ομάδα του sorafenib από αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη 2 ήταν μια Φάσης II μελέτη απόσυρσης σε ασθενείς με μεταστατικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος νεφρών. Οι ασθενείς με σταθερή πορεία νόσου σε θεραπεία με sorafenib τυχαίοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή συνέχισαν τη θεραπεία με sorafenib. Ο χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρών ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα του sorafenib (163 ημέρες) από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (41 ημέρες) (p=0,0001, HR=0,29).

### Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη, οι μετρήσεις QT/QTc καταγράφηκαν σε 31 ασθενείς στην αρχική εκτίμηση (πριν από τη θεραπεία) και μετά τη θεραπεία. Μετά από έναν κύκλο θεραπείας 28 ημερών, την ώρα της μέγιστης συγκέντρωσης του sorafenib, το διάστημα QTcB επιμηκύνθηκε κατά  $4 \pm 19$  msec και το διάστημα QTcF κατά  $9 \pm 18$  msec, σε σύγκριση με τη θεραπεία με placebo σε σχέση με την αρχική εκτίμηση. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε QTcB ή QTcF > 500 msec κατά τη διάρκεια του ECG ελέγχου μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών, σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, στο καρκίνωμα του νεφρού και της νεφρικής πυέλου (εξαιρώντας το νεφροβλάστωμα, τη νεφροβλαστωμάτωση, το διανυγοκυταρρικό σάρκωμα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, το νεφρικό μυελικό καρκίνωμα και το ραβδοειδή όγκο του νεφρού) και στο ηπατικό και το καρκίνωμα των ενδοηπατικών χοληφόρων (εξαιρώντας το ηπατοβλάστωμα) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση και κατανομή

Μετά τη χορήγηση των δισκίων sorafenib, η μέση σχετική βιοδιαθεσιμότητα ήταν 38-49%, όταν συγκρίθηκε με το από του στόματος διάλυμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν είναι γνωστή. Μετά από του στόματος χορήγηση το sorafenib επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος σε περίπου 3 ώρες. Όταν χορηγήθηκε με υψηλό σε λιπαρά γεύμα, η απορρόφηση του sorafenib μειώθηκε κατά 30%, σε σύγκριση με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

Η μέση  $C_{max}$  και AUC αυξάνονται λιγότερο από αναλογικά με δόσεις πάνω από 400 mg χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως. Η *in vitro* δέσμευση του sorafenib στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι 99,5%.

Πολλαπλές δόσεις του sorafenib για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μια κατά 2,5- έως 7 φορές συσσώρευση σε σύγκριση με χορήγηση εφάπαξ δόσεων. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις πλάσματος του sorafenib επιτυγχάνονται μέσα σε 7 ημέρες, με αναλογία ανώτερων-χαμηλότερων μέσων συγκεντρώσεων λιγότερο από 2.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής του sorafenib είναι περίπου 25-48 ώρες. Το sorafenib μεταβολίζεται πρωταρχικά στο ήπαρ και υπόκειται σε οξειδωτικό μεταβολισμό δια μέσω του CYP3A4, καθώς και γλυκουρονιδίωση δια μέσω του UGT1A9. Τα σύμπλοκα του sorafenib μπορεί να διαχωριστούν στο γαστρεντερικό σύστημα από τη δράση της βακτηριακής γλυκουρονιδάσης, επιτρέποντας την επαναπορρόφηση της μη συζευγμένης δραστικής ουσίας. Συγχορήγηση της νεομυκίνης έχει δείξει ότι παρεμποδίζει αυτή τη διαδικασία, μειώνοντας τη μέση βιοδιαθεσιμότητα του sorafenib κατά 54%.

Το sorafenib υπολογίζεται ως περίπου το 70-85% των κυκλοφορούντων προσδιοριζόμενων ουσιών στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Οκτώ μεταβολίτες του sorafenib έχουν βρεθεί, από τους οποίους πέντε έχουν εντοπισθεί στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης του sorafenib που κυκλοφορεί στο πλάσμα, το pyridine-N-oxide, δείχνει *in vitro* δραστηριότητα παρόμοια με του sorafenib. Αυτός ο μεταβολίτης αντιστοιχεί σε περίπου 9-16% των κυκλοφορούντων προσδιοριζόμενων ουσιών σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Μετά από του στόματος χορήγηση μιας δόσης 100 mg διαλύματος sorafenib, το 96% της δόσης ανακτήθηκε μέσα σε 14 ημέρες, με 77% της δόσης να απεκκρίνεται από τα κόπρανα και 19% της δόσης να απεκκρίνεται από τα ούρα ως γλυκουρονιδιωμένοι μεταβολίτες. Αναλλοίωτο sorafenib, που υπολογίζεται στο 51% της δόσης, βρέθηκε στα κόπρανα αλλά όχι στα ούρα, υποδηλώνοντας ότι η χολική απέκκριση της αναλλοιώτης δραστικής ουσίας μπορεί να συνεισφέρει στην απομάκρυνση του sorafenib.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Η ανάλυση των δημογραφικών δεδομένων υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της φαρμακοκινητικής και της ηλικίας (έως 65 ετών), του φύλου ή του σωματικού βάρους.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ώστε να ερευνηθεί η φαρμακοκινητική του sorafenib σε παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Φυλή

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική ανάμεσα σε Καυκάσιους και Ασιάτες.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε τέσσερις κλινικές δοκιμές Φάσης I, η έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο sorafenib ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με εκθέσεις σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε μία κλινική μελέτη φαρμακολογίας (εφάπαξ δόση 400 mg sorafenib), δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση στο sorafenib και στη νεφρική λειτουργία σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια, μέτρια ή σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) με Child-Pugh A ή B (ήπια έως μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία, οι μετρήσεις έκθεσης ήταν συγκρίσιμες και μέσα στο εύρος που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική (PK) του sorafenib στους ασθενείς με Child-Pugh A και B, χωρίς HCC, ήταν παρόμοια με την PK σε υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με Child-Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Το sorafenib αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος και η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας του sorafenib αξιολογήθηκε σε ποντίκια, αρουραίους, σκύλους και κονίλους.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων εμφάνισαν αλλαγές (εκφυλισμούς και αναγεννήσεις) σε ποικίλα όργανα σε εκθέσεις κάτω από την αναμενόμενη κλινική έκθεση (με βάση συγκρίσεις AUC).

Μετά από επαναλαμβανόμενη δόση σε μικρούς και υπό ανάπτυξη σκύλους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα οστά και τα δόντια σε εκθέσεις κάτω από τις κλινικές εκθέσεις. Οι αλλαγές που υπήρχαν ήταν ακανόνιστη πάχυνση της μηριαίας αυξητικής πλάκας, υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών δίπλα από την επηρεασμένη ανεπτυγμένη πλάκα, και αλλαγές στη σύσταση της οδοντίνης. Παρόμοιες επιδράσεις δεν προκλήθηκαν σε ενήλικες σκύλους.



Το καθιερωμένο πρόγραμμα μελετών γονοτοξικότητας διενεργήθηκε και ελήφθησαν θετικά αποτελέσματα, όπως αύξηση στις δομικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε *in vitro* έλεγχο κυττάρων θηλαστικών (ωοθήκη Κινέζικου χάμστερ) για κλαστογένεση με παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Το sorafenib δεν ήταν γονοτοξικό στον έλεγχο Ames ή στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρηνιδίου σε ποντίκια. Ένα ενδιάμεσο στην παραγωγική διαδικασία, το οποίο είναι επίσης παρόν στο τελικό προϊόν (<0.15%), ήταν θετικό για μεταλλαξιογένεση σε ένα *in vitro* έλεγχο βακτηριακών κυττάρων (έλεγχος Ames). Επιπλέον, η παρτίδα του sorafenib που ελέγχθηκε στην κανονική σειρά μελετών γονοτοξικότητας συμπεριλάμβανε 0.34% PAPE.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το sorafenib.

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες μελέτες με το sorafenib σε ζώα ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση στη γονιμότητα. Εντούτοις, αναμένεται ανεπιθύμητη επίδραση στην αντρική και γυναικεία γονιμότητα λόγω του ότι μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα έχουν δείξει μεταβολές στα αντρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε εκθέσεις κάτω από τις αναμενόμενες κλινικές εκθέσεις (με βάση την AUC). Τυπικές μεταβολές αποτελούνται από σημεία εκφύλισης και αναστολή λειτουργίας στους όρχεις, επιδιδυμίδα, προστάτη και σπερματοδόχου κύστης σε αρουραίους. Οι θηλυκοί αρουραίοι έδειξαν κεντρική νέκρωση των ωχρών σωματίων και διακοπή ανάπτυξης ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Οι σκύλοι έδειξαν εκφύλιση των σωληναρίων των όρχεων και ολιγοσπερμία.

Το sorafenib έχει δειχθεί να είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο όταν χορηγείται σε αρουραίους και κουνιόλους σε εκθέσεις κάτω από την κλινική έκθεση. Οι παρατηρούμενες επιδράσεις περιλαμβάνουν μειώσεις στα μητρικά και εμβρυϊκά σωματικά βάρη, έναν αυξημένο αριθμό εμβρυικών απορροφήσεων και έναν αυξημένο αριθμό εξωτερικών και σπλαγχνικών δυσμορφιών.

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν καταδείξει ότι το sorafenib tosylate έχει το δυναμικό να είναι ανθεκτικό, βιοσυσσωρεύσιμο και τοξικό για το περιβάλλον. Πληροφορίες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου είναι διαθέσιμες στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης (EPAR) αυτού του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 6.6).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Υπρομελλόζη 2910 (E464)  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)  
Νάτριο λαουρυλοθειϊκό (E514)

#### Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη 2910 (E464)  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Για τις κυψέλες από Αλουμίνιο-OPA/Alu/PVC:

2 χρόνια

Για τις κυψέλες από Αλουμίνιο-PVC/PE/PVDC:

2 χρόνια

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Για τις κυψέλες από Αλουμίνιο-OPA/Alu/PVC:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις κυψέλες από Αλουμίνιο-PVC/PE/PVDC:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

28, 56, 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες από Αλουμίνιο-PVC/PE/PVDC.

56 x 1, 112 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσεις από Αλουμίνιο -PVC/PE/PVDC.

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες από Αλουμίνιο -OPA/Alu/PVC.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενέχει δυνητικό κίνδυνο για το περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Veronškova Ulica 57

SI-1000 Ljubljana

Σλοβενία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**