

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revamox 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg σοραφενίμπη (ως τοσυλική). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κόκκινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με «S» στη μία πλευρά και κενή την άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το Revamox ενδείκνυται για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρκίνωμα νεφρών

Το Revamox 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 Revamox θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Revamox στους ενήλικες είναι 400 mg σοραφενίμπης (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 σοραφενίμπη.

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 Revamox θα πρέπει να μειωθεί σε δύο δισκία των 200 mg σοραφενίμπης εφάπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Revamox 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 της σοραφενίμπης 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 σοραφενίμπης 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 την σοραφενίμπη. 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 την σοραφενίμπη. Ο χειρισμός των δερματολογικών τοξικοτήτων μπορεί να περιλαμβάνει τοπικές θεραπείες συμπτωματικής ανακούφισης, προσωρινή διακοπή της θεραπείας και/ή αναπροσαρμογή της δόσης της σοραφενίμπης ή σε σοβαρές ή εμμένουσες καταστάσεις, μόνιμη διακοπή της σοραφενίμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπέρταση

Μια αυξημένη επίπτωση υπέρτασης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που θεραπεύονται με σοραφενίμπη. 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 της σοραφενίμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη

πριν από την έναρξη της θεραπείας με Revamox σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Υπογλυκαιμία

Κατά διάρκεια της θεραπείας με σοραφενίμη έχουν αναφερθεί μειώσεις στη γλυκόζη στο αίμα, οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις ήταν κλινικά συμπτωματικές και απαιτούσαν νοσηλεία λόγω απώλειας συνείδησης. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής υπογλυκαιμίας, η σοραφενίμη 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 της σοραφενίμης. Εάν κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο καθιστά αναγκαία την ιατρική παρέμβαση, συνιστάται να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής της σοραφενίμης (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιακή ισχαιμία και/ή έμφραγμα

Σε μια τυχαιοποιημένη, 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 της σοραφενίμης (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 σοραφενίμη 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 σοραφενίμη σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή ισχαιμία και/ή έμφραγμα (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Έχει αποδειχθεί ότι η σοραφενίμη επιμηκύνει το διάστημα QT/QTc (βλ. παράγραφο 5.1), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες. Η σοραφενίμη 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 υπομαγνησιαιμία. Όταν χρησιμοποιείται η σοραφενίμη 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 σύμβαμα και έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λαμβάνουν σοραφενίμη. Σε κάποιες περιπτώσεις αυτό δεν συσχετίστηκε με έκδηλο ενδοκοιλιακό όγκο. Η θεραπεία με σοραφενίμη θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με Child Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Αφού η σοραφενίμη 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 σοραφενίμη. 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 της σοραφενίμπης στην επούλωση τραυμάτων. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με σοραφενίμπη, 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 σοραφενίμπη 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 σοραφενίμπη με ουσίες που μεταβολίζονται/απεκκρίνονται κυρίως μέσω των οδών του UGT1A1 (π.χ.ιρινοτεκάνη) ή UGT1A9 (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν η σοραφενίμπη συγχρηγείται με δοσεταξέλη (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 της σοραφενίμπης (βλ. παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων σοραφενίμπης 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 σοραφενίμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα. Σε δύο τυχαίοποιημένες μελέτες που παρακολούθησαν ασθενείς με Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα, στην υποομάδα των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνωμα του πνεύμονα στους οποίους χορηγήθηκε σοραφενίμπη ως πρόσθετη θεραπεία στο σχήμα πακλιταξέλη/καρβοπλατίνη, το HR για την συνολική επιβίωση βρέθηκε να είναι 1,81 (95% CI 1,19, 2,74) και αντίστοιχα ως πρόσθετη θεραπεία στο σχήμα γεμισιταβίνη/σισπλατίνη 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 σοραφενίμπη 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 σοραφενίμπης επέφερε κατά μέσο όρο 37% μείωση της AUC της σοραφενίμπης. Άλλοι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 και/ή της γλυκουρονίδωσης (π.χ. *Hypericum perforatum* επίσης γνωστό ως St.John's wort, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και δεξαμεθαζόνη) μπορούν επίσης να αυξήσουν το μεταβολισμό της σοραφενίμπης και επομένως να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της σοραφενίμπης.

Αναστολείς CYP3A4

Η κετοκοναζόλη, 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 της σοραφενίμπης. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της σοραφενίμπης με τους αναστολείς CYP3A4 είναι απίθανες.

Υποστρώματα CYP2B6, CYP 2C8 και CYP2C9

Η σοραφενίμπη ανέστειλε *in vitro* τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9 με παρόμοια δραστηριότητα. Ωστόσο, σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες, ταυτόχρονη χορήγηση της σοραφενίμπης 400 mg δύο φορές ημερησίως με κυκλοφωσφαμίδη, έναν αναστολέα του CYP2B6 ή πακλιταξέλη, έναν αναστολέα του CYP2C8, δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική αναστολή. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σοραφενίμπη, 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 σοραφενίμπη και βαρφαρίνη, 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 την σοραφενίμπη μπορεί να αναμένεται να είναι χαμηλός. Ωστόσο, θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά το INR σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή rhenprocoumon (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα CYP3A4, CYP2D6 και CYP2C19

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

Υποστρώματα UGT1A1 και UGT1A9

Η σοραφενίμπη ανέστειλε *in vitro* τη γλυκουρονίδωση 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 σοραφενίμπη, υποδεικνύοντας ότι είναι απίθανο η σοραφενίμπη να είναι επαγωγέας των CYP1A2 και CYP3A4.

Υποστρώματα P-gr

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

Συνδυασμός με άλλους αντι-νεοπλασματικούς παράγοντες

Σε κλινικές μελέτες, η σοραφενίμπη χορηγήθηκε με ποικιλία άλλων αντι-νεοπλασματικών παραγόντων στα συνήθη δοσολογικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων των γεμισιταβίνη, σισπλατίνη, οξαλιπλατίνη, πακλιταξέλη, καρβοπλατίνη, καπεσιταβίνη, δοξορουβικίνη, ιρινοτεκάνη, δοσεταξέλη και κυκλοφωσφαμίδη.

Η σοραφενίμπη δεν είχε καμία σχετική κλινική επίδραση στη φαρμακοκινητική της γεμισταβίνης, της σισπλατίνης, της καρβοπλατίνης, της οξαλιπλατίνης ή της κυκλοφωσφαμίδης.

Πακλιταξέλη/καρβοπλατίνη

- Χορήγηση της πακλιταξέλης (225 mg/m^2) και καρβοπλατίνης ($\text{AUC}=6$) με σοραφενίμπη ($\leq 400 \text{ mg}$ δύο φορές ημερησίως), χορηγούμενο με ένα διάλειμμα 3 ημερών στη δοσολογία της σοραφενίμπης (δύο μέρες πριν και την ημέρα χορήγησης του πακλιταξέλη/καρβοπλατίνης), δεν είχε ως αποτέλεσμα σοβαρή επίδραση στη φαρμακοκινητική της πακλιταξέλης.
- Συγχορήγηση της πακλιταξέλης (225 mg/m^2 , μία φορά κάθε 3 εβδομάδες) και της καρβοπλατίνης ($\text{AUC}=6$) με σοραφενίμπη (400 mg δύο φορές ημερησίως, χωρίς διάλειμμα στη δοσολογία της σοραφενίμπης) είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση 47% στην έκθεση της σοραφενίμπης, μία αύξηση 29% στην έκθεση της πακλιταξέλης και μία αύξηση 50% στην έκθεση της 6-OH πακλιταξέλης. Η φαρμακοκινητική της καρβοπλατίνης δεν επηρεάστηκε.

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης όταν συγχωρηγούνται η πακλιταξέλη και η καρβοπλατίνη με την σοραφενίμπη με ένα διάλειμμα 3 ημερών στη δοσολογία της σοραφενίμπης (δύο μέρες πριν και την ημέρα χορήγησης του πακλιταξέλη/καρβοπλατίνης). Η κλινική σημασία της αύξησης της έκθεσης της σοραφενίμπης και της πακλιταξέλης, με τη συγχορήγηση με σοραφενίμπη χωρίς διάλειμμα στη δοσολογία του, είναι άγνωστη.

Καπεσιταβίνη

Συγχορήγηση της καπεσιταβίνης ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ δύο φορές ημερησίως, Ημέρες 1-14 κάθε 21 ημέρες) και σοραφενίμπης (200 ή 400 mg δύο φορές ημερησίως, συνεχής αδιάκοπη χορήγηση) δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μεταβολή στην έκθεση σε σοραφενίμπη, αλλά μία αύξηση 15-50% στην έκθεση σε καπεσιταβίνη και μία αύξηση 0-52% στην έκθεση σε 5-FU. Η κλινική σημασία αυτών των μικρών προς μέτριων αυξήσεων στην έκθεση της καπεσιταβίνης και του 5-FU, όταν συγχωρηγούνται με τη σοραφενίμπη, είναι άγνωστη.

Δοξορουβικίνη/ιρινοτεκάνη

Ταυτόχρονη θεραπεία με σοραφενίμπη είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 21% στην AUC της δοξορουβικίνης. Όταν χορηγήθηκε με ιρινοτεκάνη, 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 της ιρινοτεκάνης. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσεταξέλη

Όταν συγχωρηγήθηκε δοσεταξέλη (75 ή 100 mg/m^2 χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 21 ημέρες) με σοραφενίμπη (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 της δοσεταξέλης) υπήρξε μια 36-80% αύξηση στην AUC της δοσεταξέλης και μία 16-32% αύξηση στη C_{max} της δοσεταξέλης. Προσοχή συνιστάται όταν η σοραφενίμπη συγχωρηγείται με δοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνδυασμός με άλλους παράγοντες

Νεομυκίνη

Συγχορήγηση της νεομυκίνης, ενός μη-συστηματικού αντιμικροβιακού παράγοντα, ο οποίος χρησιμοποιείται για την εξάλειψη της γαστρεντερικής χλωρίδας, παρεμποδίζει την εντεροηπατική ανακύκλωση της σοραφενίμπης (βλ. παράγραφο 5.2 Μεταβολισμός και απομάκρυνση) με αποτέλεσμα την μειωμένη έκθεση σε σοραφενίμπη. Σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι ήταν υπό θεραπεία με νεομυκίνη για 5 ημέρες, ο μέσος όρος έκθεσης σε σοραφενίμπη 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 της σοραφενίμης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων δυσμορφιών (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε αρουραίους, η σοραφενίμη και οι μεταβολίτες του έδειξαν ότι διαπερνούν τον πλακούντα και η σοραφενίμη αναμένεται να προκαλέσει βλαβερές επιδράσεις στο έμβryo. Το σοραφενίμη 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 έμβryo.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σοραφενίμη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε ζώα, η σοραφενίμη και/ή οι μεταβολίτες της απεκκρίθηκαν στο γάλα. Λόγω του ότι η σοραφενίμη 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 σοραφενίμη.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η σοραφενίμη 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 συχνότητας, 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	Λεμφο-πενία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία Αναιμία Θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσο-ποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων δερματικών αντιδράσεων και κνίδωσης) Αναφυλακτική αντίδραση	Αγγειοοίδημα	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός	Υπερθυρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία Υποφωσφαταιμία	Υπασβεσταιμία Υποκαλσιαιμία Υπονατρίαμια Υπογλυκαιμία	Αφυδάτωση		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Δυσγευσία	Αναστρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφαλοπάθεια*		Εγκεφαλοπάθεια ^ο
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές			
Καρδιακές διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια* Ισχαιμία του μυοκαρδίου και έμφραγμα*		Επιμήκυνση του διαστήματος QT	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία (συμπερ. Γαστρε- ντερικής* αναπνευ- στικής οδού* και εγκε- φαλικής αιμορ- ραγίας*) Υπέρταση	Εξάψη	Υπερτασική κρίση		Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του Αναπνευ- στικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινόρροια Δυσφωνία	Συμβάντα που μοιάζουν με τη διάμεση πνευμο- νοπάθεια* (πνευμο- νίτιδα, μετακτινική πνευμονίτιδα , οξεία αναπνευ- στική δυσχέρεια κτλ.)		
Διαταραχές του Γαστρεν- τερικού	Διάρροια Ναυτία Έμετος Δυσκοι- λότητα	Στοματίτιδα (συμπεριλαμβ ανομένων της ξηροστομίας και γλωσσοδυνίας) Δυσπεψία Δυσφαγία Γαστρο- οισοφαγική παλινδρόμηση	Παγκρεα- τίτιδα Γαστρίτιδα Γαστρεν- τερικές διατρήσεις*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αύξηση χολερυθρίνης και ίκτερος Χολο- κυστίτιδα Χολαγ- γειίτιδα	Φαρμακευτική ηπατίτιδα*	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ξηρο- δερμία Εξάνθημα Αλωπεκία Δερματική αντίδραση χεριού ποδιού** Ερύθημα Κνησμός	Κερατο- ακάνθωμα/ καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα Αποφολι- δωτική δερματίτιδα Ακμή Απολέπιση δέρματος Υπερκε- ράτωση	Εκζεμα Πολύμορφο ερύθημα	Αναμνηστική ακτινο- δερματίτιδα Σύνδρομο Stevens- Johnson Λευκοκυτ- ταρολυτική αγγειίτιδα Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*	
Διαταραχές του μυο- σκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Μυαλγία μυϊκοί σπασμοί		Ραβδο- μύλυση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική ανεπάρκεια Πρωτεϊνουρία		Νεφρωσικό σύνδρομο	
Διαταραχές του Αναπαρα- γωγικού συστήματος και του μαστού		Στυτική δυσλειτουργία	Γυναικο- μαστία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Πόνος (συμπερι- λαμβανο- μένου του στόματος, κοιλίας, οστών, πόνος του όγκου και κεφαλαλγία) Πυρετός	Ασθένεια Γριπώδης συνδρομή Φλεγμονή του βλεννογόνου			

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο Αμυλάση αυξημένη Λιπάση αυξημένη	Παροδική αύξηση στις τρανσαμινάσες	Παροδική αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος INR μη φυσιολογική Επίπεδα προ- θρομβίνης 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
- ο 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 σοραφενίμη (N=2276). Στη μελέτη 11213 (RCC), ανεπιθύμητα συμβάντα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν σε 1,7% αυτών που βρίσκονταν σε θεραπεία με σοραφενίμη και σε 0,7% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη 100554 (HCC), σε 0,99% αυτών που βρίσκονταν σε θεραπεία με σοραφενίμη 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 της σοραφενίμης 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 της σοραφενίμης 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 σοραφενίμη (CTCAE Grade 4) στη μελέτη 1, σε 1 από τους 297 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με σοραφενίμη 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 σοραφενίμη 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 σοραφενίμη ασθενών και στο 3% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου, στη μελέτη 3 στο 11% των θεραπευόμενων με σοραφενίμη ασθενών και στο 2% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υποφωσφαταιμίας CTCAE Βαθμός 4 (<1 mg/dl), τόσο σε ασθενείς της σοραφενίμης 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 τη σοραφενίμη δεν είναι γνωστή.

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

Υπασβεστιαμία αναφέρθηκε στο 12% και 26,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμη 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 υπασβηστιαμίας 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 σοραφενίμη 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 σοραφενίμη 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 τη σοραφενίμη δεν είναι γνωστή.

Στις μελέτες 1 και 3, μειωμένο κάλιο παρατηρήθηκε στο 5,4% και 9,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σοραφενίμη 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 σοραφενίμη 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

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

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για υπερδοσολογία με σοραφενίμη. Η υψηλότερη δόση της σοραφενίμης 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, η σοραφενίμη 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: L01EX02

Η σοραφενίμπη 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

Η σοραφενίμπη είναι ένας αναστολέας πολλαπλών κινασών που μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων *in vitro*. Η σοραφενίμπη 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. Η σοραφενίμπη 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 της σοραφενίμπης 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 της σοραφενίμπης 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 τη σοραφενίμπη έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς την ολική επιβίωση (HR:0,69, p=0,00058, βλ. πίνακα 3).

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

Παράμετρος δραστηριότητας	Σοραφενίμπη (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 (σοραφενίμπη έναντι εικονικού φαρμάκου)

- * στατιστικά σημαντικό λόγω του ότι η τιμή p ήταν κάτω από το προκαθορισμένο όριο διακοπής O' Brien Flemming, 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 της σοραφενίμπης σε 226 ασθενείς με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτή η μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα, στην Κορέα και στην Ταιβάν επιβεβαίωσε τα ευρήματα της μελέτης 3 σε σχέση με το ευνοϊκό προφίλ οφέλους – κινδύνου της σοραφενίμπης (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 τη σοραφενίμπη 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 της σοραφενίμπης 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 διαυγών 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 σοραφενίμπη 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 τυχαιοποιημένους με σοραφενίμπη 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 της σοραφενίμπης 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 σοραφενίμπη τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή συνέχισαν τη θεραπεία με σοραφενίμπη. Ο χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρών ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα της σοραφενίμπης (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 της σοραφενίμπης, το διάστημα QTcB επιμηκύνθηκε κατά 4±19 msec και το διάστημα QTcF κατά 9±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 διαυγοκυτταρικό 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)..

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά τη χορήγηση των δισκίων σοραφενίμπης, 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 η σοραφενίμπη επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος σε περίπου 3 ώρες. Όταν χορηγήθηκε με υψηλό σε λιπαρά γεύμα, η απορρόφηση της σοραφενίμπης 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 της σοραφενίμπης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι 99,5%.

Πολλαπλές δόσεις της σοραφενίμπης 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 της σοραφενίμπης επιτυγχάνονται μέσα σε 7 ημέρες, με αναλογία ανώτερων- χαμηλότερων μέσων συγκεντρώσεων λιγότερο από 2.

Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης του σοραφενίμπη χορηγούμενο στα 400 mg δύο φορές ημερησίως αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με RCC και HCC. Η μεταβλητότητα ήταν υψηλή για όλους τους τύπους όγκου.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής της σοραφενίμπης είναι περίπου 25-48 ώρες. Η σοραφενίμπη μεταβολίζεται πρωταρχικά στο ήπαρ και υπόκειται σε οξειδωτικό μεταβολισμό δια μέσω του CYP3A4, καθώς και γλυκουρονιδίωση δια μέσω του UGT1A9. Τα σύμπλοκα της σοραφενίμπης 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 της σοραφενίμπης κατά 54%.

Η σοραφενίμπη υπολογίζεται ως περίπου το 70-85% των κυκλοφορούντων προσδιοριζόμενων ουσιών στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Οχτώ μεταβολίτες της σοραφενίμπης έχουν βρεθεί, από τους οποίους πέντε έχουν εντοπισθεί στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης της σοραφενίμπης που κυκλοφορεί στο πλάσμα, το pyridine-N-oxide, δείχνει *in vitro* δραστηριότητα παρόμοια με της σοραφενίμπης. 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 σοραφενίμπης, 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. Αναλλοίωτη σοραφενίμπη, που υπολογίζεται στο 51% της δόσης, βρέθηκε στα κόπρανα αλλά όχι στα ούρα, υποδηλώνοντας ότι η χολική απέκκριση της αναλλοίωτης δραστικής ουσίας μπορεί να συνεισφέρει στην απομάκρυνση της σοραφενίμπης.

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 της σοραφενίμπης 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 στη σοραφενίμπη 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 400mg σοραφενίμπης), δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση στη σοραφενίμπη 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) της σοραφενίμπης 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. Η σοραφενίμπη 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 της σοραφενίμπης 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 μηνιαίας αυξητικής πλάκας, υποκυτταροβρίθεια του μυελού των οστών δίπλα από την επηρεασμένα 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 χρωμοσωμιακές ανωμαλίες σε *in vitro* έλεγχο κυττάρων θηλαστικών (ωθήκη Κινέζικου χάμστερ) για κλαστογένεση με παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Η σοραφενίμπη δεν ήταν γονοτοξική 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 της σοραφενίμπης που ελέγχθηκε στην κανονική σειρά μελετών γονοτοξικότητας συμπεριλάμβανε 0.34% PAPE.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη σοραφενίμπη.

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες μελέτες με τη σοραφενίμπη 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.

Η σοραφενίμπη έχει δειχθεί να είναι εμβρυοτοξική και τερατογόνος όταν χορηγείται σε αρουραίους και κονίλους 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 η τοσυλική σοραφενίμπη 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 (E464), κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, νάτριο λαουρυλοθεικό, τάλκης, άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο, στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου: Υπρομελλόζη (E464), διοξειδίο τιτανίου (E 171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου.

Μέγεθος συσκευασίας: 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

GENEPHARM S.A.

18° χλμ. Λεωφόρος Μαραθώνος

15351 Παλλήνη

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ