

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sorafenib Sandoz 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg sorafeniba (u obliku tosilata).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele do bjelkaste, ovalne, filmom obložene tablete s razdjelnom crtom na jednoj strani i ravne površine na drugoj strani, dimenzija 20,1 mm x 10,1 mm $\pm$ 5 %.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hepatocelularni karcinom

Sorafenib Sandoz je indiciran za liječenje hepatocelularnog karcinoma (vidjeti dio 5.1.) .

Karcinom bubrežnih stanica

Sorafenib Sandoz je indiciran za liječenje bolesnika s uznapredovalim karcinomom bubrežnih stanica, u kojih prethodna terapija, temeljena na primjeni interferona-alfa ili interleukina-2, nije bila uspješna, odnosno za koje takva terapija nije primjerena.

Diferencirani karcinom štitnjače

Sorafenib Sandoz je indiciran za liječenje bolesnika s progresivnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim diferenciranim (papilarnim/folikularnim/Hürthleovih stanica) karcinomom štitnjače, koji je refraktoran na radioaktivni jod.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Sorafenib Sandoz mora nadzirati liječnik koji ima iskustva u provođenju terapije antineoplasticima.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Sorafenib Sandoz u odraslih iznosi 400 mg sorafeniba (jedna tableta od 400 mg) dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 800 mg).

Liječenje treba nastaviti sve dok se očituje njegova klinička korist ili dok se ne jave neprihvatljivi toksični učinci.

Prilagodbe doze

Posumnja li se na nuspojave, njihovo zbrinjavanje može iziskivati privremeni prekid terapije sorafenibom ili sniženje terapijske doze.

Ukoliko je dozu lijeka nužno sniziti tijekom liječenja hepatocelularnog karcinoma i uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica, dozu lijeka Sorafenib Sandoz potrebno je smanjiti na jednu tabletu od 400 mg sorafeniba na dan (vidjeti dio 4.4).

Kod doza nižih od 400 mg dostupna je tableta od 200 mg* (vidjeti smanjenje doze u nastavku).

Ukoliko je dozu lijeka nužno sniziti tijekom liječenja diferenciranog karcinoma štitnjače (DTC; eng. *differentiated thyroid carcinoma*), dozu lijeka Sorafenib Sandoz potrebno je smanjiti na 600 mg sorafeniba na dan podijeljeno u dvije doze (jedna tableta od 400 mg i jedna tableta od 200 mg* u razmaku od dvanaest sati). Ukoliko je dozu nužno dodatno sniziti, doza lijeka Sorafenib Sandoz se može sniziti na 400 mg sorafeniba na dan podijeljeno u dvije doze (dvije tablete od 200 mg*, po jedna u razmaku od dvanaest sati), a nakon toga ukoliko je nužno, može se dodatno sniziti na jednu tabletu od 200 mg* jedanput na dan. Nakon poboljšanja nehematoloških nuspojava, doza lijeka Sorafenib Sandoz može se povisiti.

**Dozu od 200 mg nije moguće postići primjenom lijeka Sorafenib Sandoz 400 mg filmom obložene tablete. Dozu lijeka od 200 mg moguće je postići drugim lijekovima dostupnim na tržištu koji sadrže sorafenib u dozi od 200 mg.*

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Sorafenib Sandoz u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema podataka o primjeni u ovoj dobnoj skupini.

Starija populacija

U starijih bolesnika (starijih od 65 godina) dozu lijeka nije potrebno prilagođavati.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije bubrega dozu lijeka nije potrebno prilagođavati. Nema podataka o primjeni u bolesnika kojima je potrebna dijaliza (vidjeti dio 5.2).

Preporučuje se praćenje ravnoteže tekućine i elektrolita u bolesnika s rizikom za razvoj poremećaja funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre stadija Child-Pugh A ili B (blago do umjereno oštećenje) dozu lijeka nije potrebno prilagođavati. Nema podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre stadija Child-Pugh C (teško oštećenje) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Preporučuje se primjena sorafeniba bez hrane ili s obrokom s niskim ili umjerenim sadržajem masnoća. Ako bolesnik želi pojesti obrok s visokim sadržajem masnoća, tablete sorafeniba potrebno je uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka. Tablete se moraju progutati s čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Dermatološka toksičnost

Reakcija kože šaka i stopala (palmarno-plantarna eritrodizestezija) i osip najčešće su nuspojave izazvane sorafenibom. Prema uobičajenim kriterijima stupnjevanja toksičnih učinaka, navedene se reakcije rangiraju kao toksični učinci 1. i 2. stupnja, i u načelu se javljaju u prvih šest tjedana liječenja sorafenibom. Zbrinjavanje dermatoloških toksičnosti može uključivati simptomatsko liječenje topičkim pripravcima, privremeni prekid terapije i/ili prilagodbu doze sorafeniba, odnosno, u teškim ili ustrajnim slučajevima, trajni prekid liječenja sorafenibom (vidjeti dio 4.8).

Hipertenzija

U bolesnika liječenih sorafenibom uočeno je povećanje incidencije arterijske hipertenzije. Obično se radilo o blagoj do umjerenoj hipertenziji, koja se javljala na samom početku liječenja, i uspješno zbrinjavala standardnim antihipertenzivima. Krvni tlak bolesnika valja redovito nadzirati i, po potrebi, liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Javi li se teška ili ustrajna hipertenzija, odnosno dolazi li unatoč uvođenja antihipertenziva do hipertenzivnih kriza, nužno je razmotriti potrebu trajnog prestanka liječenja sorafenibom (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Slučajevi sindroma lize tumora, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, prijavljeni su u bolesnika liječenih sorafenibom nakon stavljanja lijeka u promet. Faktori rizika za sindrom lize tumora uključuju veliko tumorsko opterećenje, postojeće kronično zatajenje bubrega, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i kiseli urin. Te bolesnike treba pomno pratiti i odmah liječiti kako je klinički indicirano te je potrebno razmotriti profilaktičku hidraciju.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Sorafenib Sandoz potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Hipoglikemija

Smanjenje glukoze u krvi, u nekim slučajevima klinički simptomatsko i koje zahtijeva hospitalizaciju zbog gubitka svijesti, zabilježeno je tijekom liječenja sorafenibom. U slučaju simptomatske hipoglikemije liječenje sorafenibom treba privremeno prekinuti. Razinu glukoze u krvi u bolesnika s dijabetesom treba redovito provjeravati kako bi se procijenilo je li potrebno prilagoditi doziranje antidijabetičkog lijeka.

Krvarenje

Nakon primjene sorafeniba, može se povećati rizik od pojave krvarenja. Javi li se bilo kakvo krvarenje koje iziskuje medicinsku intervenciju, preporučuje se razmotriti mogućnost trajnog prestanka liječenja sorafenibom (vidjeti dio 4.8).

Srčana ishemija i/ili infarkt

U randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (ispitivanje 1, vidjeti dio 5.1), incidencija srčane ishemije/infarkta kao posljedice liječenja, zabilježena u skupini liječenoj sorafenibom, bila je viša (4,9%) nego u skupini koja je primala placebo (0,4%). U ispitivanju 3 (vidjeti dio 5.1), incidencija srčane ishemije/infarkta kao posljedice liječenja bila je 2,7% u bolesnika liječenih sorafenibom u usporedbi s 1,3% u grupi koja je primala placebo. Bolesnici s nestabilnom bolesti koronarnih arterija, kao i bolesnici koji su nedavno preboljeli infarkt miokarda, isključeni su iz ovih ispitivanja. U bolesnika koji razviju srčanu ishemiju i/ili infarkt miokarda, treba razmotriti privremeni ili trajni prestanak liječenja sorafenibom (vidjeti dio 4.8).

Produljenje QT intervala

Pokazalo se da sorafenib produljuje QT/QTc interval (vidjeti dio 5.1), što može dovesti do povećanog rizika pojave ventrikularnih aritmija. Sorafenib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju ili bi mogli razviti produljenje QTc intervala, kao što su bolesnici s prirođenim sindromom dugog QT intervala, bolesnici liječeni visokim kumulativnim dozama antraciklina, bolesnici koji uzimaju određene antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala, te oni s poremećajem elektrolita poput hipokalijemije, hipokalcemije ili hipomagnezemije. Kad se sorafenib primjenjuje u ovih bolesnika treba razmotriti periodičko praćenje elektrokardiograma i elektrolita (magnezija, kalija i kalcija).

Gastrointestinalna perforacija

Gastrointestinalna perforacija je manje česti događaj i prijavljena je u manje od 1% bolesnika koji uzimaju sorafenib. U nekim slučajevima nije bilo povezanosti s jasnim intraabdominalnim tumorom. Terapiju sorafenibom treba prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka koji bi se ticali bolesnika s oštećenjem funkcije jetre stadija Child-Pugh C (teško oštećenje). Kako se sorafenib uglavnom eliminira putem jetre, u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može doći do povećane izloženosti sorafenibu (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Istodobna primjena varfarina

Za trajanja liječenja sorafenibom u dijela bolesnika istodobno liječenih varfarinom u rijetkim je slučajevima izviješteno o pojavi krvarenja ili povišenim vrijednostima međunarodnog normaliziranog omjera. Bolesnike koji istodobno uzimaju varfarin ili fenpropakumon valja redovito nadzirati, kako bi se uočile promjene protrombinskog vremena i INR-a, odnosno klinički očitovane epizode krvarenja (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Komplikacije pri cijeljenju rana

Ciljana ispitivanja učinka sorafeniba na cijeljenje rana nisu provedena. Iz razloga predostrožnosti, u bolesnika podvrgnutih opsežnim kirurškim zahvatima preporučuje se privremeno prekinuti liječenje sorafenibom. Kliničko iskustvo o najpogodnijem terminu ponovnog uvođenja sorafeniba u postoperativnom razdoblju ograničeno je. Stoga takvu odluku valja temeljiti na kliničkoj prosudbi primjerenog cijeljenja rane.

Starija populacija

Prijavljeni su slučajevi zatajenja bubrega. Potrebno je razmotriti nadziranje funkcije bubrega.

Interakcije s drugim lijekovima

Pri istodobnoj primjeni sorafeniba i spojeva koji se metaboliziraju/eliminiraju iz organizma pretežito putem UGT1A1 (npr. irinotekan) ili UGT1A9, preporučuje se oprez (vidjeti dio 4.5).

Pri istodobnoj primjeni sorafeniba i docetaksela preporučuje se oprez (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena neomicina ili drugih antibiotika koji uzrokuju veći poremećaj gastrointestinalne mikroflore može dovesti do smanjenja bioraspoloživosti sorafeniba (vidjeti dio 4.5). Rizik od smanjenja koncentracije sorafeniba u plazmi treba uzeti u obzir prije početka liječenja antibioticima.

Viša stopa mortaliteta prijavljena je u bolesnika s karcinomom skvamoznih stanica pluća koji su liječeni sorafenibom u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine. U dva randomizirana ispitivanja u bolesnika s karcinomom ne-malih stanica pluća u podgrupi bolesnika s karcinomom skvamoznih stanica liječenih sorafenibom kao dodatak paklitakselu/karboplatinu, omjer hazarda za ukupno preživljenje iznosio je 1,81 (95% CI 1,19; 2,74), a kao dodatak gemcitabinu/cisplatinu 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Nije prevladavao jedan uzrok smrti, već je u bolesnika liječenih sorafenibom kao dodatkom kemoterapijama na bazi platine uočena viša incidencija nuspojava zatajenja disanja, krvarenja i infekcija.

Upozorenja posebno vezana uz bolest

Diferencirani karcinom štitnjače (DTC)

Prije početka liječenja, liječnicima se preporučuje da pažljivo procijene prognozu pojedinog bolesnika uzimajući u obzir najveću veličinu lezije (vidjeti dio 5.1), simptome povezane s bolešću (vidjeti dio 5.1) i brzinu progresije bolesti.

Ako se sumnja na nuspojave, njihovo zbrinjavanje može zahtijevati privremeni prekid terapije ili sniženje terapijske doze sorafeniba. U ispitivanju 5 (vidjeti dio 5.1) primjena je bila prekinuta u 37% ispitanika, dok je u 35% ispitanika doza bila snižena već u prvom ciklusu liječenja sorafenibom.

Sniženja doze bila su samo djelomično uspješna u ublažavanju nuspojava. Stoga se preporučuje ponovna procjena koristi i rizika, pri čemu se uzima u obzir antitumorsko djelovanje i podnošljivost.

Krvarenje kod diferenciranog karcinoma štitnjače

Zbog mogućeg rizika od krvarenja, prije primjene sorafeniba u bolesnika s DTC potrebno je liječiti trahealne, bronhalne i ezofagealne infiltrate lokaliziranom terapijom.

Hipokalcemija kod diferenciranog karcinoma štitnjače

Kad se sorafenib primjenjuje u bolesnika s DTC, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije kalcija u krvi. U kliničkim je ispitivanjima hipokalcemija bila učestalija i teža u bolesnika s DTC, osobito u onih s hipoparatiroidizmom u anamnezi, nego u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica ili hepatocelularnim karcinomom. Hipokalcemija 3. i 4. stupnja nastala je u 6,8% odnosno 3,4% bolesnika s DTC liječenih sorafenibom (vidjeti dio 4.8). Tešku hipokalcemiju potrebno je korigirati kako bi se spriječile komplikacije poput produljenja QT-intervalu ili *torsade de pointes* (vidjeti dio o produljenju QT-intervalu).

Supresija TSH kod diferenciranog karcinoma štitnjače

U ispitivanju 5 (vidjeti dio 5.1), u bolesnika liječenih sorafenibom bilo je opaženo povećanje koncentracije TSH iznad 0,5 mU/l. Kad se sorafenib primjenjuje u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije TSH.

Karcinom bubrežnih stanica

Bolesnici, koji su sukladno kriterijima prognostičke skupine MSKCC-a (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) svrstani u grupu visokorizičnih, nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje III. faze karcinoma bubrežnih stanica, (vidjeti ispitivanje 1 u dijelu 5.1) te omjer koristi i rizika u takvih bolesnika nije procijenjen.

Sorafenib Sandoz sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Induktori metaboličkih enzima

Primjena rifampicina tijekom 5 dana prije primjene jedne doze sorafeniba rezultirala je prosječnim smanjenjem AUC sorafeniba od 37%. Drugi induktori aktivnosti CYP3A4 i/ili glukuronidacije (npr. *Hypericum perforatum*, poznata i kao gospina trava, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitol i deksametazon) također mogu ubrzati metabolizam sorafeniba, snižavajući time njegovu koncentraciju u plazmi.

Inhibitori CYP3A4

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4, primjenjivan u zdravih dragovoljaca muškog spola jedanput dnevno tijekom 7 dana, nije promijenio srednju AUC, koja se bilježi pri jednokratnoj primjeni doze od 50 mg sorafeniba. Ovi podaci upućuju na to da kliničke farmakokinetičke interakcije sorafeniba i inhibitora CYP3A4 nisu vjerojatne.

Supstrati CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9

U *in vitro* uvjetima, sorafenib podjednako inhibira CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9. Ipak, u kliničkim ispitivanjima farmakokinetike, istodobna primjena 400 mg sorafeniba dvaput dnevno s ciklofosfamidom, supstratom CYP2B6 ili paklitakselom, supstratom CYP2C8 nije uzrokovala klinički značajnu inhibiciju. Ti podaci ukazuju da je moguće da sorafenib pri preporučenoj dozi od 400 mg dvaput dnevno nije *in vivo* inhibitor enzima CYP2B6 ili CYP2C8.

Dodatno, u usporedbi s placebom, istodobno liječenje sorafenibom i varfarinom, supstratom CYP2C9, nije uzrokovalo promjene u srednjoj vrijednosti PV-INR u odnosu na placebo. Stoga se također može očekivati da je rizik za klinički značajnu *in vivo* inhibiciju CYP2C9 nizak. Ipak bolesnicima koji uzimaju varfarin ili fenpropakumon valja redovito kontrolirati INR (vidjeti dio 4.4).

Supstrati CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19

Istodobna primjena sorafeniba i midazolama, dekstrometorfana ili omeprazola koji su supstrati citokroma CYP3A4, CYP2D6 odnosno CYP2C19 nije promijenila izloženost ovim lijekovima. To ukazuje da sorafenib nije inhibitor ni induktor ovih citokrom P450 izoenzima. Stoga kliničke farmakokinetičke interakcije sorafeniba sa supstratima tih enzima nisu vjerojatne.

Supstrati UGT1A1 i UGT1A9

U *in vitro* uvjetima, sorafenib je inhibirao glukuronidaciju koja se odvija putem UGT1A1 i UGT1A9. Klinički značaj ovog rezultata nije poznat (vidjeti u daljnjem tekstu, te u dijelu 4.4).

In vitro ispitivanja indukcije enzima CYP-a

Nakon tretiranja kultura humanih jetrenih stanica sorafenibom, aktivnost CYP1A2 i CYP3A4 nije se promijenila, što ukazuje na to da sorafenib vjerojatno nije induktor CYP1A2 i CYP3A4.

Supstrati P-gp-a

U *in vitro* uvjetima se pokazalo da sorafenib inhibira transportni protein p-glikoprotein (P-gp). Pri istodobnoj primjeni sorafeniba, mogućnost povišenja plazmatskih koncentracija supstrata P-gp-a, kakav je digoksin, ne može se isključiti.

Kombinacija s drugim antineoplastcima

U okviru kliničkih ispitivanja, sorafenib je primjenjivan u kombinaciji s uobičajenim dozama različitih antineoplastika, uključujući gemcitabin, cisplatin, oksaliplatin, paklitaksel, karboplatin, kapecitabin, doksorubicin, irinotekan, docetaksel i ciklofosamid. Sorafenib nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku gemcitabina, cisplatina, karboplatina, oksaliplatina ili ciklofosfamida.

Paklitaksel/karboplatin

- Primjena paklitaksela (225 mg/m^2) i karboplatina ($\text{AUC} = 6$) sa sorafenibom ($\leq 400 \text{ mg}$ dvaput dnevno), s trodnevnom prekidom u doziranju sorafeniba (dva dana prije i na dan primjene paklitaksela/karboplatina), nije izazvala značajni učinak na farmakokinetiku paklitaksela.
- Istodobna primjena paklitaksela (225 mg/m^2 , jednom svaka 3 tjedna) i karboplatina ($\text{AUC} = 6$) sa sorafenibom (400 mg dva puta dnevno bez prekida u doziranju sorafeniba) dovela je do 47%-tnog povećanja izloženosti sorafenibu, do 29%-tnog povećanja izloženosti paklitakselu, te do 50%-tnog sniženja izloženosti 6-OH paklitakselu. Nije bilo učinka na farmakokinetiku karboplatina.

Ovi podaci pokazuju da nema potrebe za prilagodbom doze kad se paklitaksel i karboplatin primjenjuju istodobno sa sorafenibom uz trodnevni prekid u doziranju sorafeniba (dva dana prije i na dan primjene paklitaksela/karboplatina). Klinički značaj povećanja razine izloženosti sorafenibu i paklitakselu nakon istodobne primjene sorafeniba bez prekida u doziranju, nije poznat.

Kapecitabin

Istodobna primjena kapecitabina ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ dvaput dnevno, u trajanju od 14 dana sa 7 dana pauze) i sorafeniba (200 ili 400 mg dvaput dnevno, kontinuirana, neprekinuta primjena) nije dovela do značajne promjene izloženosti sorafenibu, ali je došlo do porasta od 15-50% u izloženosti kapecitabinu te porastu od 0-52% u izloženosti 5-FU. Klinički značaj ovih malih do umjerenih povećanja izloženosti 5-FU i kapecitabinu kad se primjenjuju istodobno sa sorafenibom, nije poznat.

Doksorubicin/irinotekan

Istodobna primjena sa sorafenibom rezultirala je porastom AUC doksorubicina za 21%. Kad se primijenio s irinotekanom čiji se aktivni metabolit SN-38 dalje metabolizira preko UGT1A1 zabilježeno je 67-120%-tno povećanje AUC SN-38, te 26-42%-tno povećanje AUC irinotekana. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat (vidjeti dio 4.4).

Docetaksel

Istodobna primjena docetaksela (75 ili 100 mg/m^2 primijenjen jednom svakih 21 dan) sa sorafenibom (200 mg dvaput dnevno ili 400 mg dvaput dnevno primijenjen od 2. do 19. dana tijekom ciklusa od 21 dana s trodnevnom prekidom u doziranju docetaksela) rezultirala je u povećanju AUC docetaksela od 36-80%, te u povećanju C_{max} docetaksela od 16-32%. Preporučuje se oprez kad se sorafenib primjenjuje istodobno s docetakselom (vidjeti dio 4.4).

Kombinacije s drugim lijekovima

Neomicin

Istodobna primjena neomicina, nesistemskeg antimikrobnog lijeka koji se koristio za eradikaciju flore probavnog sustava interferira s enterohepatičkim recikliranjem sorafeniba (vidjeti dio 5.2, Metabolizam i eliminacija) što uzrokuje smanjeno izlaganje sorafenibu. U zdravih dobrovoljaca koji su liječeni neomicinom tijekom 5 dana, prosječna izloženost sorafenibu smanjila se za 54%. Učinci drugih antibiotika nisu istraživani ali će vjerojatno ovisiti o njihovoj sposobnosti interferencije s mikroorganizmima koji iskazuju aktivnost glukuronidaze.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sorafeniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, koja je uključila i pojavu malformacija (vidjeti dio 5.3). U štakora se pokazalo da sorafenib i njegovi metaboliti prolaze posteljicu, te se pretpostavlja da štetno djeluje na plod. Sorafenib se ne smije primjenjivati u trudnica osim ukoliko nije neophodno, nakon pomnog razmatranja potrebe majke za ovim lijekom, i rizika koje on predstavlja za plod. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sorafenib u majčino mlijeko u ljudi. U životinja sorafenib i/ili njegovi metaboliti izlučivali su se u mlijeko. S obzirom da sorafenib može utjecati na rast i razvoj dojenčeta (vidjeti dio 5.3), žene ne smiju dojiti tijekom liječenja sorafenibom.

Plodnost

Rezultati ispitivanja provedenih na životinjama upućuju da sorafenib može oštetiti plodnost muškaraca i žena (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nema nikakvih dokaza da sorafenib djeluje na sposobnost upravljanja vozilima, odnosno rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Najvažnije ozbiljne nuspojave bile su infarkt/ishemija miokarda, perforacija u probavnom sustavu, hepatitis izazvan lijekovima, krvarenje i hipertenzija/hipertenzivna kriza.

Najčešće nuspojave bile su proljev, umor, alopecija, infekcija, kožna reakcija na šakama i stopalima (odgovara sindromu palmarno-plantarne eritrodisestezije po MedDRA-i) te osip.

Nuspojave prijavljene u višestrukim kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku u tablici 1, sistematizirane prema klasifikaciji organskih sustava (navedenoj u MedDRA-i) i učestalosti kojom se javljaju. Prema učestalosti, nuspojave su definirane kao: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), nepoznate (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake od spomenutih skupina, nuspojave prikazane su prema ozbiljnosti opadajućim redoslijedom.

Tablica 1: Sve nuspojave prijavljene u bolesnika u višestrukim kliničkim ispitivanjima ili tijekom uporabe nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
---------------	------------	-------	-------------	---------	-----------

organskih sustava					
Infekcije i infestacije	infekcija	folikulitis			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfopenija	leukopenija, neutropenija, anemija, trombocitopenija			
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti (uključujući reakcije na koži i urtikariju), anafilaktička reakcija	angioedem	
Endokrini poremećaji		hipotireoza	hipertireoza		
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija, hipofosfatemija	hipokalcemija, hipokalemija, hiponatremija, hipoglikemija	dehidracija		sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji		depresija			
Poremećaji živčanog sustava		periferna senzorička neuropatija, disgeuzija	reverzibilna posteriorna leukoencefalopatija*		encefalopatija
Poremećaji uha i labirinta		tinitus			
Srčani poremećaji		kongestivno zatajenje srca*, ishemija i infarkt miokarda		produljenje QT intervala	
Krvožilni poremećaji	krvarenje (uključujući krvarenje u probavnom sustavu*, dišnom sustavu* i mozgu*), hipertenzija	navale crvenila	hipertenzivna kriza*		aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja		rinoreja, disfonija	dogadjaji nalik intersticijskoj bolesti pluća* (pneumonitis, radijacijski pneumonitis, akutni respiratorni distress itd.)		
Poremećaji probavnog sustava	proljevo, mučnina, povraćanje, konstipacija	stomatitis (uključujući suhoću u ustima i glosodiniju), dispepsija, disfagija,	pankreatitis gastritis gastrointestinalne perforacije*		

		gastroezofagealna refluksna bolest			
Poremećaji jetre i žuči			povišenje razina bilirubina i žutica, kolescistitis, kolangitis	hepatitis izazvan lijekovima*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	suha koža, osip, alopecija, kožna reakcija na šakama i stopalima**, eritem, svrbež	keratoakantom/ karcinom skvamoznih stanica kože, eksfolijativni dermatitis, akne, ljuštenje kože, hiperkeratoza	ekcem, multiformni eritem	recidiv radijacijskog dermatitisa, Stevens Johnsonov sindrom, leukocitoklasti čni vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza*	
Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija	mijalgija, mišićni grčevi		rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		zatajenje bubrega, proteinurija		nefrotski sindrom	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		erekcijska disfunkcija	ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, bol (uključujući bol u ustima, trbuhu i kostima, bol prouzročenu tumorom, te glavobolju), vrućica	astenija, bolest nalik gripi, upala sluznica			
Pretrage	gubitak na tjelesnoj težini, povišena vrijednost amilaze, povišena vrijednost lipaze	prolazno povišenje vrijednosti transaminaza	prolazno povišenje alkalne fosfataze u krvi, poremećena vrijednost INRa, poremećena razina		

			protrombina		
--	--	--	-------------	--	--

* Nuspojave mogu ugrožavati život ili biti smrtonosne. Takve su nuspojave ili manje česte ili rjeđe od manje čestih.

** Kožna reakcija na šakama i stopalima odgovara sindromu palmarno-plantarne eritrodizestezijske po MedDRA-i.

° Slučajevi su bili zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet.

Dodatne informacije o odabranim nuspojavama

Kongestivno zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima koje je naručila tvrtka kongestivno zatajenje srca prijavljeno je kao nuspojava u 1,9% bolesnika liječenih sorafenibom (N = 2276). U ispitivanju 11213 (RCC) nuspojave konzistentne s kongestivnim zatajenjem srca prijavljene su u 1,7% bolesnika liječenih sorafenibom i u 0,7% onih koji su primali placebo. U ispitivanju 100554 (HCC), ova nuspojava prijavljena je u 0,99% onih liječenih sorafenibom i 1,1% onih koji su primali placebo.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

U kliničkim su se ispitivanjima određene nuspojave, kao što su kožna reakcija na šakama i stopalima, proljev, alopecija, gubitak na tjelesnoj težini, hipertenzija, hipokalcemija i keratoakantom/karcinom skvamoznih stanica kože, javljale znatno većom učestalošću u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nego u ispitivanjima u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica ili hepatocelularnim karcinomom.

Odstupanja u vrijednostima laboratorijskih pretraga kod bolesnika s HCC (ispitivanje 3) i RCC (ispitivanje 1)

Povećane razine lipaze i amilaze često su prijavljivane. Povišenje lipaze CTCAE stupnja 3 ili 4 zabilježeno je u 11% odnosno 9% bolesnika u skupini liječenoj sorafenibom u ispitivanju 1 (RCC) odnosno ispitivanju 3 (HCC), u usporedbi sa 7% i 9% bolesnika u skupini koja je primala placebo. CTCAE povišenja amilaze stupnja 3 ili 4 prijavljena su u 1% odnosno 2% bolesnika u skupini koja je primala sorafenib u ispitivanju 1 odnosno ispitivanju 3, u usporedbi s 3% bolesnika u svakoj od placebo skupina. Klinički pankreatitis prijavljen je u 2 od 451 bolesnika liječenih sorafenibom (CTCAE stupanj 4) u ispitivanju 1, kod 1 od 297 bolesnika liječenih sorafenibom u ispitivanju 3 (CTCAE stupanj 2) te kod 1 od 451 bolesnika (CTCAE stupanj 2) u placebo skupini u ispitivanju 1. Hipofosfatemija je bila vrlo česti laboratorijski nalaz, primijećen u 45% odnosno 35% bolesnika liječenih sorafenibom u usporedbi s 12% odnosno 11% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju 1 odnosno 3. Hipofosfatemija CTCAE stupnja 3 (1-2 mg/dl) u ispitivanju 1 pojavila se u 13% bolesnika liječenih sorafenibom i 3% bolesnika u skupini koja je primala placebo te u ispitivanju 3 u 11% bolesnika liječenih sorafenibom te u 2% bolesnika u skupini koja je primala placebo. Nije bilo slučajeva hipofosfatemije CTCAE stupnja 4 (< 1 mg/dl) bilo kod bolesnika liječenih sorafenibom niti u bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju 1, no zabilježen je jedan slučaj u skupini koja je primala placebo u ispitivanju 3. Etiologija hipofosfatemije povezane sa sorafenibom nije poznata.

Odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga CTCAE stupnja 3 ili 4 koje se javljaju u $\geq 5\%$ bolesnika liječenih sorafenibom uključivale su limfopeniju i neutropeniju.

Hipokalcemija je zabilježena u 12% odnosno 26,5% bolesnika liječenih sorafenibom u usporedbi sa 7,5% i 14,8% bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima 1 odnosno 3. U većini izvješća hipokalcemija je bila niskog stupnja (CTCAE stupanj 1 ili 2). Hipokalcemija CTCAE stupnja 3 (6,0-7,0 mg/dl) zabilježena je u 1,1% i 1,8% bolesnika liječenih sorafenibom te u 0,2% i 1,1% bolesnika u skupini koja je primala placebo, a hipokalcemija CTCAE stupnja 4 (< 6,0 mg/dl) u 1,1% i 0,4% bolesnika liječenih sorafenibom te kod 0,5% i 0% bolesnika u skupini koja je primala placebo u ispitivanjima 1 odnosno 3. Etiologija hipokalcemije povezane sa sorafenibom nije poznata.

U kliničkim ispitivanjima 1 i 3 uočena je smanjena razina kalija u 5,4 % odnosno 9,5 % bolesnika liječenih sorafenibom u usporedbi s 0,7 % odnosno 5,9 % bolesnika koji su primali placebo. U većini izvješća hipokalemija je bila niskog stupnja (CTCAE stupanj 1). U ovim ispitivanjima hipokalemija CTCAE stupnja 3 zabilježena je u 1,1 % odnosno 0,4 % u bolesnika liječenih sorafenibom i u 0,2 % odnosno 0,7 % bolesnika koji su primali placebo. Nije bilo izvješća o hipokalemiji CTCAE stupnja 4.

Odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga u bolesnika s DTC (ispitivanje 5)

Hipokalcemija je bila zabilježena u 35,7% bolesnika liječenih sorafenibom u usporedbi s 11,0% bolesnika koji su primali placebo. Većinom je bila zabilježena hipokalcemija niskog stupnja. Hipokalcemija 3. stupnja prema CTCAE nastala je u 6,8% bolesnika liječenih sorafenibom i 1,9% bolesnika u skupini koja je primala placebo, dok je hipokalcemija 4. stupnja prema CTCAE nastala u 3,4% bolesnika liječenih sorafenibom i 1,0% bolesnika u skupini koja je primala placebo.

Druga klinički važna odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga opažena u ispitivanju 5 prikazana su u tablici 2.

Tablica 2: Odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga kao posljedica liječenja prijavljena u bolesnika s DTC tijekom dvostruko slijepog razdoblja (ispitivanje 5)

Laboratorijski parametar, (u % ispitanih uzoraka)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Svi stupnjevi*	Stupanj 3*	Stupanj 4*	Svi stupnjevi*	Stupanj 3*	Stupanj 4*
Poremećaji krvi i limfnog sustava						
Anemija	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopenija	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenija	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Limfopenija	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Poremećaji metabolizma i prehrane						
Hipokalemija	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemija**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Poremećaji jetre i žuči						
Povišen bilirubin	8,7	0	0	4,8	0	0
Povišen ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Povišen AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Pretrage						
Povišena amilaza	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Povišena lipaza	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

*Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (CTCAE), verzija 3.0

** Etiologija hipofosfatemije povezane sa sorafenibom nije poznata.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Dođe li do predoziranja sorafenibom, specifičnog liječenja nema. Najviša klinički ispitivana doza sorafeniba je 800 mg dva puta na dan. Štetni događaji, uočeni pri ovoj dozi, bili su poglavito proljev i promjene na koži. Posumnja li se na predoziranje, uzimanje sorafeniba treba prekinuti, te po potrebi provesti suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE05

Sorafenib je inhibitor više kinaza, koji se i u *in vitro* i u *in vivo* uvjetima očitovao antiproliferacijskim i antiangiogenim svojstvima.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Sorafenib je inhibitor više kinaza, koji u *in vitro* uvjetima smanjuje proliferaciju tumorskih stanica. U miševa kojima je odstranjen timus, sorafenib inhibira rast širokog spektra humanih tumorskih ksenotransplantata i smanjuje angiogenezu u tumorskom tkivu. Sorafenib inhibira aktivnost ciljnih mjesta unutar stanice tumora (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, i FLT-3) i u krvnim žilama tumora CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β). RAF kinaze su serin/treonin kinaze, dok su c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR-β receptorske tirozin kinaze.

Klinička djelotvornost

Klinička sigurnost i djelotvornost sorafeniba ispitivane su u bolesnika s hepatocelularnim karcinomom (HCC; engl. *hepatocellular carcinoma*) i u bolesnika s uznapređovalim karcinomom bubrežnih stanica (RCC; engl. *renal cell carcinoma*) i u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (DTC).

Hepatocelularni karcinom

Ispitivanje 3 (ispitivanje 100554) bilo je ispitivanje III. faze, međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano, kliničko ispitivanje na 602 bolesnika s hepatocelularnim karcinomom. Demografske i karakteristike osnovne bolesti bile su usporedive između grupe koja je uzimala sorafenib i placebo grupe s obzirom na ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) status (status 0: 54% naspram 54%; status 1: 38% naspram 39%; status 2: 8% naspram 7%), TNM stadiju (stadij I: < 1% naspram < 1%; stadij II 10,4% naspram 8,3%; stadij III: 37,8% naspram 43,6%; stadij IV: 50,8% naspram 46,9%), i BCLC stadiju (stadij B: 18,1% naspram 16,8%; stadij C: 81,6% naspram 83,2%; stadij D: < 1% naspram 0%).

Ispitivanje je prekinuto nakon što je planirana privremena analiza ukupnog preživljenja prešla granice prespecificirane djelotvornosti. Ova analiza ukupnog preživljenja je pokazala statistički značajnu prednost sorafeniba u odnosu na placebo za OS (od engleskog: overall survival), (HR: 0,69, p = 0,00058, vidjeti tablicu 3).

Ovo ispitivanje daje ograničene podatke u bolesnika s Child-Pugh B stadijem jetrenog oštećenja, a samo je jedan bolesnik sa Child-Pugh stadijem C bio uključen u ispitivanje.

Tablica 3: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 3 (ispitivanje 100554) kod hepatocelularnog karcinoma

Parametar djelotvornosti	Sorafenib (N = 299)	Placebo (N = 303)	P-vrijednost	Omjer hazarda (95% CI)
Ukupno preživljenje, [medijan, tjedni (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Vrijeme do progresije [medijan, tjedni (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI = Interval pouzdanosti, HR (engl. hazard ratio) = omjer hazarda (sorafenib u odnosu na placebo)

* statistički značajno jer je p-vrijednost ispod prethodno određene O'Brien Flemingove granice prekida od 0,0077

** neovisna radiološka izvješća

Drugim ispitivanjem III. faze, međunarodnim, multicentričnim, randomiziranim, dvostruko-slijepim, placebo kontroliranim (ispitivanje 4, 11849) ispitala se klinička korist sorafeniba u 226 bolesnika s uznapredovalim hepatocelularnim karcinomom. Ovo ispitivanje koje se provodilo u Kini, Tajvanu i Koreji potvrdilo je nalaze ispitivanja 3 s obzirom na povoljni profil koristi-rizika sorafeniba (HR (OS): 0,68; p = 0,01414).

Prema prethodno određenim čimbenicima procjene (ECOG status, prisutnost ili odsutnost makroskopske vaskularne invazije i/ili širenje tumora izvan jetre) u oba ispitivanja, 3 i 4, omjer hazarda dosljedno je bio povoljniji za sorafenib u odnosu na placebo. Istraživačkom analizom podgrupe ukazale su da bolesnici s udaljenim metastazama na početku liječenja, imaju manje izražen učinak liječenja.

Karcinom bubrežnih stanica

Sigurnost i djelotvornost sorafeniba u liječenju uznapredovalog raka bubrežnih stanica (RCC; od engleskog *renal cell carcinoma*), proučavane su u okviru dva klinička ispitivanja:

Ispitivanje 1 (ispitivanje 11213) bilo je ispitivanje III. faze, multicentrično, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano i randomizirano ispitivanje provedeno na 903 bolesnika. U njega su bili uključeni isključivo bolesnici s karcinomom bubrežnih stanica, podtipom karcinom svijetlih stanica, koji su prema kriterijima MSKCC-a (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) označeni kao nisko- ili umjereno rizični. Primarni pokazatelji ishoda bili su ukupno preživljenje i preživljenje tijekom kojeg nije došlo do napredovanja osnovne bolesti (PFS; od engleskog *progression-free survival*).

Prema ljestvici ECOG-a otprilike polovica bolesnika imala je rezultat općeg stanja 0, dok je, prema MKSCC-kriterijima, druga polovica spadala u prognostičku skupinu niskog rizika.

PFS je utvrđen "slijepim" neovisnim radiološkim pregledom, i vrednovan sukladno kriterijima RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*). Analiza PFS-a obuhvatila je 342 događaja u 769 bolesnika. U bolesnika randomiziranih u skupinu koju će se liječiti sorafenibom, medijan PFS-a iznosio je 167 dana, a u onih randomiziranih u skupinu koja je primala placebo 84 dana (omjer hazarda [HR] = 0,44; 95%-ni CI: 0,35-0,55; p < 0,000001). Dob, prognostička skupina prema MSKCC-u, PS po ECOG-kriterijima (PS; od engleskog *performance status*) i ranije provođena terapija, nisu imali nikakva utjecaja na postignuti terapijski učinak.

Privremena analiza ukupnog preživljenja, (druga privremena analiza), provedena je kod 367 smrtnih slučajeva, zabilježenih u 903 bolesnika. Nominalna alfa-vrijednost za ovu analizu iznosila je 0,0094. U bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala sorafenib, medijan preživljenja iznosio je 19,3 mjeseca, a u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala placebo 15,9 mjeseci (HR = 0,77; 95%-ni CI: 0,63-0,95; p = 0,015). U vrijeme provođenja analize, oko 200 bolesnika liječenih placebo m je prešlo na sorafenib.

Ispitivanje 2 bilo je ispitivanje II. faze a istraživalo je posljedice prekida liječenja sorafenibom u oboljelih od metastatskih malignih bolesti, uključujući i RCC. Bolesnici liječeni sorafenibom, čija je osnovna bolest bila klinički stabilna, randomizirani su u skupinu koju će se nadalje liječiti placebom, odnosno u skupinu koju će se nastaviti liječiti sorafenibom. U oboljelih od RCC-a liječenih sorafenibom, preživljenje tijekom kojeg osnovna bolest nije napredovala bilo je značajno dulje (163 dana), nego u skupini liječenoj placebom (41 dan) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Diferencirani karcinom štitnjače (DTC)

Ispitivanje 5 (ispitivanje 14295) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III u 417 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim DTC refraktornim na radioaktivni jod. Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) procijenjeno slijepim, neovisnim pregledom radioloških podataka prema kriterijima RECIST bilo je primarni ishod ispitivanja. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su ukupno preživljenje (OS), stopu odgovora tumora i trajanje odgovora. Nakon progresije, bolesnici su smjeli otvoreno primiti sorafenib.

Bolesnici su bili uključeni u ispitivanje ako su imali progresiju bolesti unutar 14 mjeseci od uključenja i DTC refraktoran na radioaktivni jod (RAI). DTC refraktoran na RAI bio je definiran kao lezija koja ne preuzima jod na RAI-snimanju ili primanje kumulativne aktivnosti RAI $\geq 22,2$ GBq, ili pojava progresije nakon liječenja pomoću RAI unutar 16 mjeseci od uključenja ili nakon dva liječenja pomoću RAI unutar razmaka od 16 mjeseci.

Početni demografski podaci i značajke bolesnika bili su uravnoteženo raspodjeljeni u obje terapijske skupine. Metastaze su bile prisutne u plućima kod 86%, u limfnim čvorovima kod 51% i u kostima kod 27% bolesnika. Medijan kumulativne aktivnosti primijenjenog radioaktivnog joda prije uključenja bio je približno 14,8 GBq. Bolesnici su većinom imali papilarni karcinom (56,8%), zatim folikularni (25,4%) i slabo diferencirani karcinom (9,6%).

Medijan vremena PFS iznosio je 10,8 mjeseci u skupini liječenoj sorafenibom u usporedbi s 5,8 mjeseci u skupini koja je primala placebo (HR=0,587; 95% interval pouzdanosti (CI): 0,454, 0,758; jednostrani $p < 0,0001$).

Učinak sorafeniba na PFS bio je dosljedan neovisno o geografskoj regiji, dobi većoj ili manjoj od 60 godina, spolu, histološkom podtipu i prisutnosti ili odsutnosti metastaza u kostima.

U analizi ukupnog preživljenja provedenoj 9 mjeseci nakon završetka prikupljanja podataka za završnu analizu PFS, nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljenju između terapijskih skupina (HR je bio 0,884; 95% CI:0,633, 1,236, jednostrana p-vrijednost od 0,236). Medijan ukupnog preživljenja nije postignut u skupini koja je primala sorafenib, a iznosio je 36,5 mjeseci u skupini koja je primala placebo. Sto pedeset sedam bolesnika (75%) bilo je randomizirano u skupinu koja je primala placebo i 61 (30%) bolesnik bio je randomiziran u skupinu koja je otvoreno primala sorafenib.

Medijan trajanja terapije u dvostruko slijepom razdoblju iznosio je 46 tjedana (raspon, 0,3-135) u bolesnika koji su primali sorafenib i 28 tjedana (raspon 1,7–132) u bolesnika koji su primali placebo.

Nije bio opažen potpuni odgovor prema RECIST-u. Ukupna stopa odgovora (potpuni odgovor + djelomični odgovor) prema neovisnoj radiološkoj procjeni bila je viša u skupini koja je primala sorafenib (24 bolesnika, 12,2%) nego u skupini koja je primala placebo (1 bolesnik, 0,5%), jednostrani $p < 0,0001$. U bolesnika liječenih sorafenibom koji su imali djelomični odgovor, medijan trajanja odgovora iznosio je 309 dana (95% CI:226, 505 dana).

Post-hoc analiza podskupina prema maksimalnoj veličini tumora pokazala je terapijski učinak za PFS u korist sorafeniba u odnosu na placebo u bolesnika s maksimalnom veličinom tumora od 1,5 cm ili većom (HR 0,54 (0,41-0,71)), dok je numerički niži učinak bio zabilježen u bolesnika s maksimalnom veličinom tumora manjom od 1,5 cm (HR 0,87 (0,40-1,89)).

Post-hoc analiza podskupina prema simptomima karcinoma štitnjače na početku liječenja pokazala je terapijski učinak za PFS u korist sorafeniba u odnosu na placebo i kod simptomatskih i asimptomatskih bolesnika. Omjer hazarda za preživljenje bez progresije bolesti bio je 0,39 (95% CI: 0,21 – 0,72) u bolesnika sa simptomima na početku liječenja i 0,60 (95% CI: 0,45 – 0,81) u bolesnika bez simptoma na početku liječenja.

Produljenje QT intervala

U kliničkom farmakološkom ispitivanju, zabilježene su vrijednosti QT/QTc intervala u 31 bolesnika prije početka uzimanja lijeka i nakon liječenja. Nakon jednog ciklusa liječenja od 28 dana, u vrijeme najviše koncentracije sorafeniba, QTcB produljen je na 4 ± 19 ms i QTcF za 9 ± 18 ms u usporedbi s liječenjem placeboom na početku. Nijedan ispitanik nije pokazao QTcB ili QTcF > 500 ms tijekom EKG praćenja nakon liječenja (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka za sve podgrupe pedijatrijske populacije, za karcinom bubrega i bubrežne nakapnice (isključujući nefroblastom, nefroblastomatoze, sarkom bistrh stanica, mezoblastični nefrom, karcinom bubrežne srži i rabdoidni tumor bubrega) te karcinom jetre i intrahepatičnih žučovoda (isključujući hepatoblastom) i diferencirani karcinom štitnjače (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

U usporedbi s peroralnom primjenom otopine, nakon primjene sorafenib tableta prosječna relativna biološka raspoloživost iznosi 38% - 49%. Apsolutna biološka raspoloživost nije poznata. Nakon peroralne primjene, vršna koncentracija sorafeniba u plazmi se dosegne za otprilike 3 sata. Kada se lijek primjeni uz punomasni obrok, apsorpcija sorafeniba se smanjuje za 30% u odnosu na onu koja se postiže kada se lijek primjeni natašte.

Porast prosječne C_{max} i AUC-a manji je od proporcionalnog nakon primjene doza većih od 400 mg primijenjenih dvaput dnevno. U *in vitro* uvjetima, vezivanje sorafeniba za bjelančevine ljudske plazme iznosi 99,5%.

U usporedbi s jednokratnom primjenom sorafeniba, njegova višekratna primjena u trajanju od 7 dana rezultirala je 2,5 do 7 puta većim nakupljanjem lijeka u organizmu. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija sorafeniba u plazmi postiže se unutar 7 dana, pri čemu je omjer vršnih i najnižih koncentracija manji od 2.

Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže sorafeniba primijenjenog u dozi od 400 mg dvaput na dan bile su procijenjene u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, karcinomom bubrežnih stanica i hepatocelularnim karcinomom. Najviša srednja vrijednost koncentracije bila je opažena u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (približno dvaput veća od one opažene u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica i hepatocelularnim karcinomom), iako je varijabilnost bila velika kod svih vrsta tumora. Razlog te povišene koncentracije u bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače nije poznat.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvijek eliminacije sorafeniba iz organizma iznosi otprilike 25-48 sati. Sorafenib se uglavnom metabolizira u jetri, podliježući metaboličkoj oksidaciji posredovanoj CYP-om 3A4, te glukuronidaciji

posredovanoj UGT-om1A9. Konjugati sorafeniba mogu se cijepati u probavnom sustavu djelovanjem bakterijske glukuronidaze, čime se omogućuje reapsorpcija nekonjugirane djelatne tvari. Pokazalo se da istodobna primjena neomicina interferira s ovim procesom te tako smanjuje prosječnu bioraspoloživost sorafeniba za 54%.

U stanju dinamičke ravnoteže, sorafenib čini otprilike 70-85% analita koji cirkuliraju plazmom. Pronađeno je osam metabolita sorafeniba, od kojih pet u plazmi. Najvažniji metabolit sorafeniba koji cirkulira u plazmi je piridin N-oksid, koji u *in vitro* uvjetima pokazuje potentnost sličnu onoj sorafeniba. U stanju dinamičke ravnoteže, ovaj metabolit čini otprilike 9-16% cirkulirajućih analita.

Nakon peroralne primjene sorafeniba u dozi od 100 mg, formulirane u obliku otopine, 96% iste izlučeno je kroz 14 dana, pri čemu se 77% izlučilo stolicom, a 19% mokraćom, u obliku glukuroniziranih metabolita. Nepromijenjeni sorafenib, koji čini 51% izlučene doze, nađen je u stolici, ali ne i u mokraći, što upućuje na mogućnost da bilijarna ekskrecija nepromijenjene djelatne tvari doprinosi eliminaciji sorafeniba iz organizma.

Farmakokinetika u posebnih populacija

Analiza demografskih podataka upućuje na to da ne postoji međuodnos između farmakokinetike i dobi (do 65 godina), spola ili tjelesne težine.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se istražilo farmakokinetiku sorafeniba u pedijatrijskih bolesnika.

Rasa

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici između bijelaca i azijata.

Oštećenje bubrežne funkcije

U okviru četiri ispitivanja I. faze, izloženost sorafenibu u stanju dinamičke ravnoteže, u bolesnika čija je bubrežna funkcija blago do umjereno poremećena, bila je podjednaka izloženosti u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. U kliničkom farmakološkom ispitivanju (jedna doza od 400 mg sorafeniba), nije zamijećena povezanost između izloženosti sorafenibu i bubrežne funkcije u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, blagim, umjerenim ili teškim bubrežnim oštećenjem. Nisu dostupni podaci za bolesnike na dijalizi.

Oštećenje jetrene funkcije

U oboljelih od hepatocelularnog karcinoma s oštećenjem jetrene funkcije stadija Child-Pugh A ili B (blago do umjereno), izloženost lijeku nakon terapijske primjene je bila usporediva i kretala se u istom rasponu kao i u bolesnika uredne jetrene funkcije. Farmakokinetika (PK) sorafeniba u bolesnika bez hepatocelularnog karcinoma s oštećenjem jetrene funkcije stadija Child-Pugh A ili B, bila je slična farmakokinetici u zdravih dobrovoljaca. Nema podataka za bolesnike s oštećenjem jetrene funkcije stadija Child-Pugh C (teško). Sorafenib se prvenstveno izlučuje putem jetre te izloženost lijeku u ovoj populaciji može biti povećana.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima, sigurnost primjene lijeka utvrđena je u miševa, štakora, pasa i kunića. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, pokazala su (temeljem usporedbe AUC-a) da pri izloženostima nižim od predviđenih za kliničku primjenu, dolazi do promjena (degeneracija i regeneracija) različitih organa.

Nakon ponavljanih doza u mladih i pasa u rastu, uočeno je da sorafenib djeluje na kosti i zube pri izloženosti nižoj od predviđene za kliničku uporabu. Spomenute promjene su se očitovale kao nepravilno

zadebljanje ploče rasta bedrene kosti, smanjena celularnost koštane srži u području uz ploču rasta, te promjene u sastavu dentina. U odraslih pasa slični učinci nisu izazvani.

Proveden je i standardni program ispitivanja genotoksičnosti, a pozitivni rezultati očitovali su se kroz povećanje incidencije strukturnih aberacija kromosoma, detektiranih u genomu stanica sisavaca (jajnika kineskog hrčka) *in vitro* testiranjem klastogenosti u uvjetima metaboličke aktivacije. Sorafenib se nije pokazao genotoksičnim prema rezultatima Amesova testa, odnosno mikronukleus testa provedenog na miševima *in vivo*. Jedan međuproizvod koji nastaje tijekom proizvodnog procesa, koji je prisutan i u finalnoj djelatnoj tvari (< 0,15%), bio je mutagen prema *in vitro* testu na bakterijskim stanicama (Amesov test). Nadalje, proizvodna serija sorafeniba, podvrgnuta standardnoj bateriji testova genotoksičnosti, sadržavala je 0,34% PAPE.

Ispitivanja karcinogenosti sorafeniba nisu provedena.

Ispitivanja na životinjama, specifično usmjerene na vrednovanje učinka sorafeniba na plodnost, nisu provedena. Može se očekivati štetni učinak na mušku i žensku plodnost, budući da su ispitivanja primjene ponavljanih doza na životinjama pokazala promjene na reproduktivnim organima mužjaka i ženki pri izloženosti nižoj od predviđene za kliničku primjenu (na temelju AUC-a). U tipične promjene su spadali znaci degeneracije i zastoja u rastu sjemenika, pasjemenika, prostate i sjemenih vesikula u štakora. U ženki štakora došlo je do središnje nekroze žutog tijela i zastoja u razvoju folikula u jajnicima. U pasa je došlo do tubularne degeneracije sjemenika i oligospermije.

Sorafenib se pokazao embriotoksičnim i teratogenim u štakora i kunića pri izloženostima nižim od onih koje se koriste u kliničkoj praksi. Uočeni učinci uključivali su gubitak na tjelesnoj težini majke i ploda, povećan broj resorpcija ploda, te povećan broj vanjskih i visceralnih malformacija.

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da sorafenibtosilat ima potencijal perzistencije, bioakumulacije i toksičnosti za okoliš. Informacije o procjeni rizika za okoliš dostupne su u Europskom javnom izvješću o ocjeni ovog lijeka (EPAR) (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Hipromeloza 2910 (E 464)

Karmelozanatrij, umrežena

Celuloza, mikrokristalična (E 460)

Magnezijev stearat (E470b)

Natrijev laurilsulfat

Ovojnica tablete

Hipromeloza (E 464)

Titanijev dioksid (E 171)

Makrogol 3350 (E 1521)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvijete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28, 30, 56, 60, višestruko pakiranje od 84 (3 pakiranja od 28), višestruko pakiranje od 112 (4 pakiranja od 28), višestruko pakiranje od 120 (4 pakiranja od 30) filmom obloženih tableta u Alu-OPA/Alu/PVC blisterima.

28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, višestruko pakiranje od 84 x 1 (3 pakiranja od 28 x 1), višestruko pakiranje od 112 x 1 (4 pakiranja od 28 x 1), višestruko pakiranje od 120 x 1 (4 pakiranja od 30 x 1) filmom obložene tablete u Alu-OPA/Alu/PVC perforiranom blisteru s jediničnom dozom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati mogući rizik za okoliš. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-143127575

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. svibnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2025.