

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sorafenib Zentiva 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare roșie-brună, marcate cu „200” pe o parte și plate pe cealaltă parte cu un diametru de 12,0 mm ± 5%.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom hepatocelular

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

Carcinom cu celule renale

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

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Sorafenib Zentiva se va efectua sub supravegherea unui medic specializat în terapia anticanceroasă.

Doze

Doza de Sorafenib Zentiva recomandată pentru adulți este de 400 mg sorafenib (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg).

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

Ajustări ale dozei

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

În cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului hepatocelular

(CHC) și al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat (CCR), doza de Sorafenib Zentiva va fi redusă la două comprimate de sorafenib 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

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

Insuficiența renală

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

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

Insuficiența hepatică

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

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate cutanată

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

Hipertensiune arterială

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

Anevrisme și disecții arteriale

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

Hipoglicemie

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

Hemoragie

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

Ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic

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

Prelungirea Intervalului QT

S-a arătat că sorafenib prelungește intervalul QT/QTc (vezi pct. 5,1), ceea ce poate conduce la creșterea riscului de aritmii ventriculare. Utilizarea sorafenib trebuie să fie făcută cu precauție la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie. Când se utilizează sorafenib la acești pacienți, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a electrocardiografe și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului.

Perforații gastro-intestinale

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

Insuficiența hepatică

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

Administrare concomitentă a warfarinei

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

Complicații în procesul de vindecare

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

Vârșnici

S-au raportat cazuri de insuficiență renală. Se va ține cont de monitorizarea funcției renale.

Interacțiuni medicamentoase

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

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

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

A fost raportată o mortalitate crescută în cazul pacienților cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase tratați cu sorafenib în combinație cu chemoterapii pe bază de platină. În două studii randomizate, pacienții cu carcinom pulmonar cu celule non-mici investigați în sub-grupul de pacienți cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase tratați cu sorafenib suplimentar tratamentului cu carboplatină și paclitaxel, RR-ul pentru rata de supraviețuire totală a fost 1,81 (95% ÎÎ 1,19-2,74) și cu sorafenib suplimentar tratamentului cu gemcitabină și cisplatin, RR-ul pentru rata de supraviețuire totală a fost 1,22 (95% ÎÎ 0,82; 1,80). Nu a fost identificată o cauză de mortalitate dominantă, dar o incidență crescută a insuficienței respiratorii, evenimente adverse precum hemoragii și infecții, au fost observate la pacienții tratați cu sorafenib suplimentar chimioterapii pe bază de platină.

Atenționări specifice bolii

Carcinom cu celule renale

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

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inductorii enzimelor proceselor metabolice

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

Inhibitorii CYP3A4

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

Substraturile CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9

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

al CYP2C8.

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

Substraturile CYP3A4, CYP2D6 și CYP2C19

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

Substraturile UGT1A1 și UGT1A9

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

Studii *in vitro* privind inducția enzimatică a CYP

Activitatea CYP1A2 și CYP3A4 nu s-a modificat în urma tratării culturilor de hepatocite umane cu sorafenib, ceea ce indică improbabilitatea ca sorafenib să fie un inductor al CYP1A2 și CYP3A4.

Substraturile P-gp

S-a observat că proteina de transport, glicoproteina P (P-gp), a fost inhibată de sorafenib *in vitro*. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale substraturilor P-gp, ca digoxina, nu poate fi exclusă pe durata tratamentului concomitent cu sorafenib.

Asocierea cu alte antineoplazice

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

Paclitaxel/ carboplatină

-Administrarea paclitaxel (225 mg/m^2) și carboplatină ($\text{ASC} = 6$) cu sorafenib ($\leq 400 \text{ mg}$ de două ori pe zi), cu o pauză de 3 zile în administrarea de sorafenib (două zile anterior și în ziua administrării paclitaxelului/ carboplatinei), nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii paclitaxelului.

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

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

Capecitabina

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

Doxorubicina/Irinotecan

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

Docetaxel

Docetaxel (75 sau 100 mg/ m² administrat o dată la fiecare 21 de zile) când a fost administrat împreună cu sorafenib (200 mg de două ori pe zi sau 400 mg de două ori pe zi administrat în zilele 2 până la 19 ale unui ciclu de 21 zile cu o pauză de 3 zile în jurul administrării de docetaxel) a avut ca rezultat o creștere cu 36 – 80 % a ASC a docetaxel și o creștere cu 16 – 32 % a C_{max} docetaxel. Se recomandă precauție în cazul coadministrării sorafenib cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Asocierea cu alte medicamente

Neomicină

Administrarea concomitentă de neomicină, medicament antimicrobian nesistemic, utilizat pentru eradicarea florei gastro-intestinale, interferează cu recircularea enterohepatică a sorafenib (vezi pct. 5.2), ducând la scăderea expunerii la sorafenib. La voluntarii sănătoși tratați 5 zile cu neomicină, media expunerii la sorafenib a scăzut cu 54%. Efectele celorlalte antibiotice nu au fost studiate, dar depind de abilitatea acestora de a interfera cu microorganismele cu activitate glucuronidazică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea sorafenib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, incluzând malformații (vezi pct. 5.3). La șobolan, s-a demonstrat că sorafenib și metaboliții acestuia trec prin placentă, anticipându-se astfel efectele dăunătoare ale sorafenib asupra fătului. Sorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar în mod evident și în urma aprecierii atente a nevoilor mamei și a riscului asupra fătului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

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

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

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

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

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

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare | Cu frecvență necunoscută |
|---|--|--|--|-----------------------------|---------------------------------|
| Infecții și infestări | infecție | foliculită | | | |
| Tulburări hematologice și limfatice | limfopenie | leucopenie neutropenie anemie trombocitopenie | | | |
| Tulburări ale sistemului imunitar | | | reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții cutanate și urticarie) reacție anafilactică | angioedem | |
| Tulburări endocrine | | hipotiroidism | hipertiroidism | | |
| Tulburări metabolice și de nutriție | anorexie hipofosfatemie | hipocalcemie hipokaliemie hiponatremie hipoglicemie | deshidratare | | |
| Tulburări psihice | | depresie | | | |
| Tulburări ale sistemului nervos | | neuropatie senzorială periferică disgeuzie | leucoencefalopatie posterioară reversibilă* | | encefalopatie ^o |
| Tulburări acustice și vestibulare | | tinitus | | | |
| Tulburări cardiace | | insuficiență cardiacă congestivă* ischemie miocardică și infarct miocardic* | | prelungirea intervalului QT | |
| Tulburări vasculare | hemoragie (include hemoragie gastro-intestinală*, la | înroșirea feței | criză hipertensivă* | | anevrisme și disecții arteriale |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|
| | nivelul tractului respirator* și cerebrală*) hipertensiune arterială | | | | |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | | rinoree disfonie | evenimente aparente de boală interstițială pulmonară* (pneumonie, pneumonită de iradiere, afecțiuni respiratorii acute, etc.) | | |
| Tulburări gastro-intestinale | diaree greață vomă constipație | stomatită (inclusiv gură uscată și glosodinie) dispepsie disfagie boala de reflux gastroeso-fagian | pancreatită gastrită perforații gastro-intestinale* | | |
| Tulburări hepatobiliare | | | creșterea bilirubinei și icter colecistită colangita | hepatită indusă de medicament* | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | xerodermie erupție cutanată alopecie reacție cutanată mână-picior** eritem prurit | keratoacantom/ carcinom cu celule scuamoase al pielii dermatită exfoliativă acnee descuamare cutanată hiperkeratoză | eczemă eritem polimorf | dermatită de iradiere sindrom Stevens-Johnson vasculită leucocitoclastică necroliză epidermică toxică* | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | artralgie | mialgie spasme musculare | | rabdomioliză | |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | | insuficiență renală proteinurie | | sindrom nefrotic | |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | | disfuncție erectilă | sindrom nefrotic | | |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | oboseală dureri (inclusiv dureri la nivelul cavității bucale, dureri abdominale, osoase, dureri | astenie sindrom pseudogripal inflamație a mucoaselor | | | |

| | | | | | |
|--------------------------|--|---|--|--|--|
| | tumorale și cefalee) febră | | | | |
| Investigații diagnostice | scădere ponderală creșterea valorilor amilazei creșterea valorilor lipazei | creșterea tranzitorie a valorilor transaminazelor | creșterea tranzitorie a valorilor fosfatazei alcaline sanguine valori anormale ale INR-ului, valori anormale ale nivelului de protrombină | | |

* Reacțiile adverse pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Astfel de evenimente sunt mai puțin frecvente sau rare.

** Reacția cutanată mână-picior corespunde sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară din MedDRA

o Cazurile au fost raportate după punerea pe piață.

Alte informații referitoare la anumite reacții adverse

Insuficiență cardiacă congestivă

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

Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

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

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

S-au raportat foarte frecvent creșteri ale valorilor lipazei și amilazei. S-au raportat valori crescute ale lipazei, de grad CTCAE 3 sau 4, la 11 % și 9 % dintre pacienții tratați cu sorafenib în studiul 1(CCR) și studiul 3 (CHC), față de valori cuprinse între 7 % și 9 % la pacienții din grupul placebo. S-au raportat valori crescute ale amilazei, de grad 3 sau 4 CTCAE, de 1 % și 2 % la pacienții tratați cu sorafenib în studiul 1 și studiul 3, respectiv, față de 3 % dintre pacienții din grupul placebo. S-a raportat pancreatită clinică la 2 pacienți din 451 tratați cu sorafenib (de grad 4 CTCAE) în studiul 1, la 1 pacient din 297 pacienți tratați cu sorafenib în studiul 3 (de grad 2 CTCAE) și la 1 pacient din 451 din grupul placebo (de grad 2 CTCAE) în cadrul Studiului 1.

Hipofosfatemia a fost un rezultat de laborator foarte frecvent, observat la 45 % și 35% dintre pacienții tratați cu sorafenib, față de 12 % și 11 % dintre pacienții din grupul placebo în studiul 1, respectiv în studiul 3. Hipofosfatemia de grad 3 CTCAE (1 - 2 mg/dl) în studiul 1 a fost înregistrată la 13 % dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 3 % dintre pacienții din grupul placebo, în studiul 3 la 11 % din pacienții tratați cu sorafenib și la 2 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Nu au fost raportate cazuri de hipofosfatemie de grad 4 CTCAE (< 1 mg/dl) nici în grupul tratat cu sorafenib, nici în grupul la care s-a administrat placebo în studiul 1 și 1 caz în grupul pacienților cărora li s-a administrat placebo din studiul 3. Nu se cunoaște etiologia hipofosfatemiei asociate tratamentului cu sorafenib.

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

S-a raportat hipocalcemie la 12% și la 26,5% dintre pacienții tratați cu sorafenib, comparativ cu 7,5% și 14,8% la pacienții din grupul placebo, în studiul 1 și respectiv studiul 3. Majoritatea raportărilor hipocalcemiei au fost de grad mic (grad 1 sau 2 CTCAE). La 1,1% și la 1,8% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 0,2% și la 1,1% dintre pacienții din grupul placebo a apărut hipocalcemie de grad 3 CTCAE (6,0 – 7,0 mg/dl), iar la 1,1% și la 0,4% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 0,5% și la 0% dintre pacienții din grupul placebo din studiul 1 și respectiv 3 a apărut hipocalcemie de grad 4 CTCAE (<6,0 mg/dl). Nu se cunoaște etiologia hipocalcemiei asociate cu sorafenib.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

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

Eficacitate clinică

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

Carcinom hepatocelular

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

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

În acest studiu, există date limitate privind pacienții cu Child Pugh B a afectării hepatice și doar un singur pacient cu Child Pugh C a fost inclus în studiu.

Tabelul 2: Rezultatele eficacității din studiul 3 (studiu 100554) în carcinomul hepatocelular

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

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

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

** evaluare radiologică independentă

Un al doilea studiu de fază III, internațional, multi-centric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, (Studiul 4, 11849) a evaluat beneficiul clinic al sorafenib la 226 de pacienți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat. Acest studiu desfășurat în China, Korea și Taiwan a confirmat constatările Studiului 3 referitor la profilul beneficiu- risc favorabil al sorafenib (RR (OS): 0.68, p = 0.01414).

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

Carcinom cu celule renale

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

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

bolii (PFS, progression-free survival).

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

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

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

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

Prelungirea intervalului QT

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

Copii și adolescenți

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

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

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

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

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire a eliminării sorafenib este de aproximativ 25 - 48 de ore. Sorafenib este metabolizat predominant pe cale hepatică, prin metabolizare oxidativă mediată de CYP3A4, iar glucuronidarea este mediată de UGT1A9. Forma conjugată a sorafenib poate fi separată în tractul gastro-intestinal de activitatea bacteriană glucuronidazică, permițând reabsorbția substanței active neconjugate. Administrarea concomitentă de neomicină arată interferența cu acest proces, scăzând biodisponibilitatea sorafenib cu 54%.

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

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

Farmacocinetica la grupe speciale de populație

Analizele datelor demografice sugerează că farmacocinetica nu este influențată de vârstă (până la 65 de ani), gen sau greutate corporală.

Copii și adolescenți

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

Rasa

Nu se cunoaște relevanța clinică a diferențelor farmacocinetice între subiecții caucazieni și asiatici.

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate privind sorafenib.

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

În urma administrării la șobolan și la iepure, sorafenib a demonstrat efecte embriotoxice și teratogene la expuneri sub nivelul expunerii clinice. Efectele observate au inclus scăderea ponderală a mamei și a fătului, incidența crescută a resorbției fetale și creșterea numărului de malformații externe și viscerale.

Studiile privind evaluarea riscului pentru mediu au evidențiat faptul că tosilatul de sorafenib are capacitatea de a fi persistent, bioacumulativ și toxic pentru mediu. Informațiile privind evaluarea riscului pentru mediu sunt disponibile în RPEE al acestui medicament (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Hipromeloză 2910(E464)
Croscarmeloză sodică (E468)
Celuloză microcristalină (E460)
Stearat de magneziu (E470b)
Laurilsulfat de sodiu (E514)

Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910 (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

O cutie cu 112 comprimate filmate, în blistere unidoză perforate, din Al-PVC/PE/PVdC.
O cutie cu 112 comprimate filmate, în blistere din Al-PVC/PE/PVdC.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate prezenta un risc potențial pentru mediu. Orice medicament neutilizat sau

material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13430/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021