

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Maysorb[®], 200 mg, film tablete

INN: sorafenib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 200 mg sorafeniba što odgovara 274 mg sorafenib tosilata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Crveno-braon boje okrugle, bikonveksne film tablete, sa utisnutom oznakom "200" sa jedne strane i bez oznaka sa druge strane, prečnika tablete 12,0 mm+5%.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hepatocelularni karcinom

Lek Maysorb je indikovano za lečenje pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom (videti odeljak 5.1).

Karcinom bubrežnih ćelija

Lek Maysorb je indikovano za lečenje pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija, kod kojih prethodna terapija, zasnovana na interferonu-alfa ili interleukinu-2, nije bila uspešna ili kod kojih ova terapija nije bila adekvatna.

Diferentovani karcinom štitaste žlezde

Lek Maysorb je indikovano za lečenje pacijenata sa progresivnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim diferentovanim (papilarnim/folikularnim/Hurtlovih ćelija) karcinomom štitaste žlezde, koji je refraktoran na terapiju radioaktivnim jodom.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Maysorb treba sprovoditi pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni antineoplastika.

Doziranje

Preporučena doza leka Maysorb kod odraslih je 400 mg sorafeniba (dve tablete od 200 mg) dva puta dnevno (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 800 mg).

Lečenje treba nastaviti sve dok se primećuje klinička korist ili dok se ne razviju znaci neprihvatljive toksičnosti.

Prilagođavanje doziranja

U slučaju sumnje na neželjene reakcije na lek, može biti potrebno privremeno prekidanje terapije ili smanjenje doze sorafeniba.

Kada je neophodno smanjenje doze tokom lečenja hepatocelularnog karcinoma (engl. *Hepatocellular carcinoma*, HCC) i uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija (engl. *renal cell carcinoma*, RCC), dozu sorafeniba je potrebno smanjiti na dve tablete od 200 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Kada je neophodno smanjenje doze tokom lečenja diferentovanog karcinoma štitaste žlezde (engl. *Differentiated thyroid carcinoma*, DTC), dozu leka Maysorb treba smanjiti na 600 mg sorafeniba dnevno u podeljenim dozama (dve tablete od po 200 mg i jedna tableta od 200 mg u razmaku od 12h). Ukoliko je potrebno dodatno redukovanje doze, lek Maysorb se može smanjiti na 400 mg sorafeniba dnevno u podeljenim dozama (2 tablete od po 200 mg na 12 h), i ukoliko je potrebno može se dodatno smanjiti na jednu tabletu od 200 mg jednom dnevno. Nakon poboljšanja nehematoloških neželjenih reakcija, doza leka Maysorb može biti povećana.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Maysorb kod dece i adolescenata uzrasta <18 godina nisu još ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata (pacijenti stariji od 65 godina) nije potrebno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim poremećajem funkcije bubrega. Nema dostupnih podataka o primeni leka kod pacijenata koji zahtevaju dijalizu (videti odeljak 5.2).

Preporučuje se praćenje ravnoteže tečnosti i elektrolita kod pacijenata sa rizikom za razvoj poremećaja funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre *Child Pugh* stadijuma A ili B (blagim do umerenim). Nisu dostupni podaci za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre *Child Pugh* stadijum C (teško oštećenje) (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Način primene

Oralna upotreba.

Preporučuje se primena sorafeniba bez hrane ili sa obrokom sa niskim ili umerenim sadržajem masti. Ako pacijent namerava da uzme obrok sa dosta masti, tablete sorafeniba treba uzeti najmanje 1 sat pre ili 2 sata posle obroka. Tablete treba progutati sa dovoljnom količinom vode.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Dermatološka toksičnost

Kožne reakcije na šakama i stopalima (palmarno-plantarna eritrodizestezija) i osip predstavljaju najčešće neželjene reakcije sorafeniba. Osip i kožne reakcije na šakama i stopalima su obično CTC (engl. *Common Toxicity Criteria*) stepena 1 i 2, i najčešće se javljaju u toku prvih šest nedelja lečenja sorafenibom. Zbrinjavanje dermatološke toksičnosti može uključiti lokalnu terapiju u cilju simptomatskog poboljšanja, privremeno obustavljanje lečenja i/ili modifikovanje doze sorafeniba ili, u teškim ili perzistentnim slučajevima, trajno obustavljanje lečenja sorafenibom (videti odeljak 4.8).

Hipertenzija

Kod pacijenata na terapiji sorafenibom uočena je povećana učestalost arterijske hipertenzije. Hipertenzija je bila obično blaga do umerena, pojavljivala se rano tokom terapije i reagovala je povoljno na standardnu antihipertenzivnu terapiju. Treba redovno pratiti krvni pritisak i preduzeti mere, ako je potrebno, u skladu sa standardnom medicinskom praksom. U slučajevima teške ili perzistentne hipertenzije, ili u slučaju hipertenzivne krize, uprkos uvođenju antihipertenzivne terapije, trebalo bi razmotriti mogućnost trajnog obustavljanja primene sorafeniba (videti odeljak 4.8).

Aneurizme i arterijske disekcije

Upotreba VEGF (engl. *Vascular endothelial growth factor*) inhibitora kod pacijenata sa hipertenzijom ili bez hipertenzije može dovesti do formacije aneurizma i/ili arterijskih disekcija. Pre započinjanja terapije sorafenibom treba pažljivo razmotriti rizik kod pacijenata sa faktorima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizme u ličnoj anamnezi.

Hipoglikemija

Tokom primene sorafeniba prijavljeno je sniženje koncentracije glukoze u krvi, koje se u pojedinim slučajevima klinički manifestovalo i dovelo do hospitalizacije zbog gubitka svesti. U slučaju simptomatske hipoglikemije, sorafenib treba privremeno prekinuti. Koncentraciju glukoze u krvi treba redovno proveravati kako bi se proverilo da li antidijabetična terapija treba da se prilagodi.

Hemoragija

Nakon primene sorafeniba, može da se javi povećani rizik od krvarenja. Ako krvarenje zahteva medicinsku intervenciju, preporučuje se da se razmotri trajno obustavljanje primene sorafeniba (videti odeljak 4.8).

Srčana ishemija i/ili infarkt

U randomizovanoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji (studija 1, videti odeljak 5.1) učestalost srčane ishemije/infarkta povezanih sa terapijom je bila viša u grupi koja je primala sorafenib (4,9%), nego u placebo grupi (0,4%). U studiji 3 (videti odeljak 5.1) učestalost srčane ishemije/infarkta povezanih sa terapijom bila je 2,7% u grupi koja je primala sorafenib u poređenju sa 1,3% u placebo grupi. Pacijenti sa nestabilnom bolešću koronarnih arterija ili nedavnim infarktom miokarda bili su isključeni iz ovih studija. Kod pacijenata kod kojih se razvije srčana ishemija i/ili infarkt treba razmotriti privremeno ili trajno obustavljanje primene sorafeniba (videti odeljak 4.8).

Produženje QT intervala

Pokazano je da sorafenib produžava QT/QTc interval (videti odeljak 5.1), što može povećati rizik za pojavu ventrikularnih aritmija. Potreban je oprez pri primeni sorafeniba kod pacijenata koji imaju, ili kod kojih postoji verovatnoća pojave produženog QTc intervala, kao što su pacijenti sa kongenitalnim sindromom produženog QT intervala, pacijenti lečeni velikim kumulativnim dozama antraciklina, pacijenti koji su na terapiji određenim antiaritmjskim lekovima ili drugim lekovima koji dovode do produžavanja QT intervala, pacijenti sa poremećajem elektrolita poput hipokalemije, hipokalcemije ili hipomagnezemije. Tokom primene sorafeniba kod ovih pacijenata, treba razmotriti periodično praćenje elektrokardiograma i elektrolita (magnezijum, kalijum, kalcijum).

Gastrointestinalna perforacija

Gastrointestinalna perforacija je neželjeni događaj koje se povremeno javlja i prijavljena je kod manje od 1% pacijenata koji uzimaju sorafenib. U nekim slučajevima ovo nije bilo povezano sa prisutnim intraabdominalnim tumorom.

Terapiju sorafenibom treba prekinuti (videti odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora (engl. *Tumour lysis syndrome*, TLS)

Slučajevi sindroma lize tumora, od kojih neki sa fatalnim ishodom, prijavljeni su tokom postmarketinškog praćenja kod bolesnika lečenih sorafenibom. Faktori rizika za sindrom lize tumora uključuju: veliko tumorsko opterećenje, postojeću hroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju,

dehidraciju, hipotenziju i kiseli urin. Ove pacijente treba pažljivo pratiti i odmah lečiti kako je klinički indikovano, i potrebno je razmotriti profilaktičku hidraciju.

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o pacijentima sa oštećenjem funkcije jetre *Child Pugh* stadijumom C (teško oštećenje). Pošto se sorafenib uglavnom elimiše putem jetre, izloženost leku može da bude povećana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Istovremena primena varfarina

Kod nekih pacijenata koji su uzimali varfarin tokom lečenja sorafenibom prijavljivani su retki slučajevi krvarenja ili povećanje vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Pacijente koji istovremeno uzimaju varfarin ili fenprokumon treba redovno kontrolisati kako bi se uočile promene protrombinskog vremena, INR-a ili pojave kliničkih epizoda krvarenja (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Komplikacije kod zarastanja rana

Do sada nisu sprovedene formalne studije o uticaju sorafeniba na zarastanje rana. Kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim zahvatima iz predostrožnosti se preporučuje privremeno prekidanje lečenja sorafenibom. Postoji ograničeno kliničko iskustvo kad je u pitanju vreme nakon kojeg se može ponovo uvesti terapija posle većih hirurških intervencija. Zbog toga, odluka o nastavku lečenja sorafenibom posle većih hirurških intervencija treba da bude zasnovana na kliničkoj proceni adekvatnog zarastanja rane.

Stariji pacijenti

Prijavljeni su slučajevi bubrežne insuficijencije. Potrebno je razmotriti praćenje bubrežne funkcije.

Interakcije sa drugim lekovima

Preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni sorafeniba i jedinjenja koja se metabolišu/eliminšu pretežno putem UGT1A1 (npr. irinotekan) ili UGT1A9 puteva (videti odeljak 4.5).

Preporučuje se oprez kada se sorafenib primenjuje istovremeno sa docetakselom (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena neomicina ili drugih antibiotika koji uzrokuju veći poremećaj gastrointestinalne mikroflore može smanjiti bioraspoloživost sorafeniba (videti odeljak 4.5). Treba razmotriti rizik od smanjenja koncentracije sorafeniba u plazmi pre nego što se započne terapija antibioticima.

Prijavljena je veća smrtnost pacijenata sa karcinomom skvamoznih ćelija pluća koji su bili na terapiji sorafenibom u kombinaciji sa hemioterapijom zasnovanoj na platini. U dve randomizovane studije kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća (engl. *Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) u podgrupi pacijenata sa karcinomom skvamoznih ćelija koji su bili na terapiji sorafenibom u kombinaciji sa paklitakselom/karboplatinom, nađeno je da je HR (engl. *Hazard Ratio*) ukupnog preživljavanja bio 1,81 (95% CI 1,19; 2,74), a u kombinaciji sa gemcitabinom/cisplatinom 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Nijedan od razloga smrtnosti nije bio dominantan, ali primećena je veća učestalost neželjenih događaja kao što su respiratorna insuficijencija, hemoragije i infekcije kod pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom u kombinaciji sa hemioterapijom zasnovanoj na platini.

Posebna upozorenja vezana za oboljenje

Diferentovani karcinom štitaste žlezde (DTC)

Pre početka lečenja, lekarima se preporučuje da pažljivo procene prognozu pojedinačnih pacijenata u odnosu na maksimalnu veličinu lezije (videti odeljak 5.1), simptome koji se odnose na bolest (videti odeljak 5.1) i brzinu progresije bolesti.

Tretiranje sumnjivih neželjenih reakcija može zahtevati privremeni prekid ili smanjenje doze terapije sorafenibom. U studiji 5 (videti odeljak 5.1), 37% subjekata je imalo prekid doze i 35% je imalo smanjenje doze već u prvom ciklusu terapije sorafenibom.

Smanjenje doze su bile samo delimično uspešne u ublažavanju neželjenih efekata. Zbog toga, preporučuje se ponovna procena odnosa koristi i rizika, imajući u obzir antitumorsku aktivnost i tolerabilnost.

Krvarenje kod diferentovanog karcinoma štitaste žlezde

Zbog potencijalnog rizika od krvarenja, pre primene sorafeniba kod pacijenata sa DTC, trahealne, bronhijalne i ezofagealne infiltrate potrebno je lečiti lokalizovanom terapijom.

Hipokalcemija kod diferentovanog karcinoma štitaste žlezde

Kada se sorafenib primenjuje kod pacijenata sa DTC, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije kalcijuma u krvi. U kliničkim ispitivanjima hipokalcemija je bila učestalija i teža kod pacijenata sa DTC, naročito kod onih sa hipoparatiroidizmom u anamnezi, nego kod pacijenata sa karcinomom bubrežnih ćelija ili hepatocelularnim karcinomom. Hipokalcemija 3. ili 4. stepena nastala je u 6,8% odnosno 3,4% pacijenata sa DTC lečenim sorafenibom (videti deo 4.8). Tešku hipokalcemiju potrebno je korigovati kako bi se sprečile komplikacije poput produženja QT intervala ili *torsade de pointes* (videti deo o produženju QT intervala).

Supresija TSH kod diferentovanog karcinoma štitaste žlezde

U ispitivanju 5 (videti deo 5.1) kod pacijenata lečenih sorafenibom bilo je opaženo povećanje koncentracije TSH iznad 0,5 mU/L. Kada se sorafenib primenjuje kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije TSH.

Karcinom bubrežnih ćelija

Pacijenti sa visokim rizikom, prema prognostičkim grupama MSKCC (engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*), nisu bili uključeni u fazu III kliničke studije karcinoma bubrežnih ćelija (videti studiju 1 u odeljku 5.1) tako da odnos korist/rizik nije procenjen u ovoj grupi pacijenata.

Informacije o pomoćnim supstancama

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Induktori metaboličkih enzima

Primena rifampicina tokom 5 dana pre primene pojedinačne doze sorafeniba dovela je do smanjenja PIK-a sorafeniba za prosečno 37%. Drugi induktori CYP3A4 aktivnosti i/ili glukuronidacije (npr. *Hypericum perforatum*, odnosno kantaron, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i deksametazon) mogu takođe ubrzati metabolizam sorafeniba i tako smanjiti koncentracije sorafeniba.

Inhibitori CYP3A4

Ketokonazol, snažan inhibitor CYP3A4, primenjen jednom dnevno tokom 7 dana kod zdravih muških dobrovoljaca, nije menjao prosečni PIK pojedinačne doze od 50 mg sorafeniba. Ovi podaci sugerišu da je klinička farmakokinetička interakcija sorafeniba i inhibitora CYP3A4 malo verovatna.

Supstrati CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9 izoenzima

U *in vitro* uslovima, sorafenib inhibira CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9 približno sličnom jačinom. Međutim, u kliničkim farmakokinetičkim studijama kod istovremene primene sorafeniba 400 mg dva puta dnevno sa ciklofosamidom, supstratom CYP2B6, ili paklitakselom, supstratom CYP2C8, nije došlo do klinički značajne inhibicije. Ovi podaci ukazuju da sorafenib u preporučenoj dozi od 400 mg dva puta dnevno, možda nije *in vivo* inhibitor CYP2B6 ili CYP2C8.

Dodatno, istovremena primena sorafeniba i varfarina, supstrata CYP2C9, nije dovela do promene srednje vrednosti PT-INR u odnosu na placebo. Prema tome, može se očekivati da će rizik za klinički značajnu inhibiciju CYP2C9 sorafenibom *in vivo* biti nizak. Međutim, pacijenti koji su na terapiji varfarinom ili fenpropionom treba redovno da kontrolišu svoj INR (videti odeljak 4.4).

Supstrati CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19 izoenzima

Istovremena primena sorafeniba i midazolama, deksmetorfanu ili omeprazola, koji su supstrati citohroma CYP3A4, CYP2D6, odnosno CYP2C19, nije menjala izloženost ovim lekovima. Ovo ukazuje na to da sorafenib nije ni inhibitor, ni induktor ovih izoenzima citohroma P450. Zbog toga, kliničke farmakokinetičke interakcije sorafeniba sa supstratima ovih enzima su malo verovatne.

Supstrati UGT1A1 i UGT1A9 izoenzima

In vitro, sorafenib inhibira glukuronidaciju preko UGT1A1 i UGT1A9. Klinički značaj ovog nalaza je nepoznat (videti u nastavku i odeljak 4.4).

In vitro studije indukcije CYP enzima

Aktivnosti CYP1A2 i CYP3A4 nisu bile izmenjene posle terapije kulture humanih hepatocita sorafenibom, što ukazuje na to da je malo verovatno da je sorafenib induktor CYP1A2 i CYP3A4.

P-gp supstrati

In vitro je pokazano da sorafenib inhibira transportni protein p-glikoprotein (P-gp). Povećanje koncentracije P-gp supstrata u plazmi, kao što je digoksin, ne može se isključiti prilikom istovremene primene sorafeniba.

Kombinacija sa drugim antineoplastičnim lekovima

U kliničkim studijama, sorafenib je primenjivan sa raznim drugih antineoplastičnim lekovima pri njihovim uobičajenim doznim režimima, uključujući gemcitabin, cisplatin, oksaliplatin, paklitaksel, karboplatin, kapecitabin, doksorubicin, irinotekan, docetaksel i ciklofosamid. Sorafenib nije imao klinički značajan uticaj na farmakokinetiku gemcitabina, cisplatina, karboplatina, oksaliplatina ili ciklofosfamida.

Paklitaksel/karboplatin

- Primena paklitaksela (225 mg/m^2) i karboplatina ($\text{PIK}=6$) sa sorafenibom ($\leq 400 \text{ mg}$ dva puta dnevno), primenjenog sa trodnevnom pauzom u doziranju sorafeniba (dva dana pre i na dan početka primene paklitaksela/karboplatina), nije dovela do značajnog uticaja na farmakokinetiku paklitaksela.
- Istovremena primena paklitaksela (225 mg/m^2 , jednom na svake 3 nedelje) i karboplatina ($\text{PIK}=6$) sa sorafenibom (400 mg dva puta dnevno, bez pauze u doziranju sorafeniba) dovela je do 47% povećanja izloženosti sorafenibu, 29% povećanja izloženosti paklitakselu i 50% povećanja izloženosti 6-OH paklitakselu. Nije bilo uticaja na farmakokinetiku karboplatina.

Ovi podaci ukazuju da nije potrebno prilagođavati dozu u slučaju kada su paklitaksel i karboplatin primenjeni istovremeno sa sorafenibom uz trodnevnu pauzu u doziranju sorafeniba (dva dana pre i na dan primene paklitaksela/karboplatina). Klinički značaj povećanja izloženosti sorafenibu i paklitakselu nakon istovremene primene sa sorafenibom bez pauze u doziranju, nije poznat.

Kapecitabin

Istovremena primena kapecitabina ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ dva puta dnevno, od 1. do 14. dana u svakom ciklusu od 21 dan) i sorafeniba (200 ili 400 mg dva puta dnevno, kontinuirana neprekidna primena) nije dovela do značajne promene u izloženosti sorafenibu, ali je došlo do 15-50% povećanja izloženosti kapecitabinu i 0- 52% povećanja izloženosti 5-FU. Klinički značaj ovih malih do umerenih povećanja u izloženosti kapecitabinu i 5-FU kod istovremene primene sa sorafenibom je nepoznat.

Doksorubicin/irinotekan

Istovremena terapija sa sorafenibom imala je za rezultat povećanje od 21% PIK-a doksorubicina. Prilikom primene sa irinotekanom, čiji se aktivni metabolit SN-38 dalje metaboliše preko UGT1A1 puta, postoji povećanje od 67-120% PIK-a SN-38 i povećanje od 26-42% PIK-a irinotekana. Klinički značaj ovih nalaza je nepoznat (videti odeljak 4.4).

Docetaksel

Istovremena primena docetaksela (75 ili 100 mg/m² primenjenog jednom na svakih 21 dan) i sorafeniba (200 mg dva puta dnevno ili 400 mg dva puta dnevno, primenjenog od 2. do 19. dana tokom 21-dnevnog ciklusa, sa pauzom u doziranju od 3 dana u vreme primene docetaksela) dovela je do povećanja PIK-a docetaksela od 36-80% i povećanja C_{max} docetaksela od 16-32%. Preporučuje se oprez kada se sorafenib primenjuje istovremeno sa docetakselom (videti odeljak 4.4).

Kombinovana primena sa drugim lekovima

Neomicin

Istovremena primena neomicina, nesistenskog antibiotika koji se koristio za eradikaciju gastrointestinalne flore, utiče na resorpciju sorafeniba u enterohepatičkoj cirkulaciji (videti odeljak 5.2 Biotransformacija i eliminacija), što dovodi do smanjene izloženosti sorafenibu. Kod zdravih dobrovoljaca koji su bili na terapiji neomicinom 5 dana, prosečna izloženost sorafenibu se smanjila za 54%. Uticaj ostalih antibiotika nije ispitivan, ali bi verovatno zavisio od njihove sposobnosti da deluju na mikroorganizme koji imaju glukuronidaznu aktivnost.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni sorafeniba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući malformacije (videti odeljak 5.3). Kod pacova je pokazano da sorafenib i njegovi metaboliti prolaze placentu, pa se predviđa da bi sorafenib mogao da uzrokuje štetna dejstva na plod. Sorafenib ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako je apsolutno neophodan, i to posle pažljivog razmatranja potreba majke i rizika za plod. Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom terapije.

Dojenje

Nije poznato da li se sorafenib izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Kod životinja, sorafenib i/ili njegovi metaboliti su se izlučivali u mleko. Pošto sorafenib može da naškodi rastu i razvoju deteta (videti odeljak 5.3), žene ne smeju da doje tokom terapije sorafenibom.

Plodnost

Rezultati ispitivanja sprovedenih na životinjama ukazuju na to da sorafenib može da smanji plodnost kod muškaraca i žena (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Nema dokaza da sorafenib utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Najznačajnije ozbiljne neželjene reakcije su infarkt/ishemija miokarda, gastrointestinalna perforacija, hepatitis (izazvan lekom), krvarenje (hemoragija) i hipertenzija/hipertenzivna kriza.

Najčešće neželjene reakcije bile su dijareja, zamor, alopecija, infekcija, kožna reakcija na šakama i stopalima (slično sindromu palmarno-plantarne eritrodizestezije po MedDRA) i osip.

Neželjene reakcije, koje su prijavljene u više kliničkih studija ili u postmarketinškom praćenju, date su u Tabeli 1 u nastavku, po klasama sistema organa (MedDRA) i učestalosti. Učestalost je definisana kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, redosled neželjenih dejstava kreće se od najozbiljnijih do najblažih.

Tabela 1: Sve neželjene reakcije prijavljene kod pacijenata u višestrukim kliničkim studijama ili u postmarketinškom periodu

Klasa sistema organa	Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Nepoznata učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija	Folikulitis			
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Limfopenija	Leukopenija Neutropenija Anemija Trombocitopenija			
Poremećaji imunskog sistema			Reakcije preosetljivosti (uključujući kožne reakcije i urtikariju) Anafilaktička reakcija	Angioedem	
Endokrini poremećaji		Hipotireodizam	Hipertireoidizam		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Hipofosfatemija	Hipokalcemija Hipokalemija Hiponatremija Hipoglikemija	Dehidratacija		Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji		Depresija			
Poremećaji nervnog sistema		Periferna senzorna neuropatija Disgeuzija	Posteriorna reverzibilna leukoencefalopatija*		Encefalopatija°
Poremećaji uha i labirinta		Tinitus			
Kardiološki poremećaji		Kongestivna srčana insuficijencija* Ishemija i infarkt miokarda*		Produženje QT intervala	
Vaskularni poremećaji	Krvarenje (koje uključuje i krvarenje u gastrointestinalnom*, respiratornom traktu* i cerebralno krvarenje*) Hipertenzija	Naleti crvenila praćeni osećajem vrućine	Hipertenzivna kriza*		Aneurizme i arterijska disekcija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Rinoreja Disfonija	Događaji slični intersticijalnoj bolesti pluća* (pneumonitis, radijacioni pneumonitis, akutni respiratorni distres, itd.)		
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja Mučnina Povraćanje Konstipacija	Stomatitis (uključujući suva usta i glosodiniiju) Dispepsija Disfagija Gastroezofagealna refluksna bolest	Pankreatitis Gastritis Gastrointestinalne perforacije*		
Hepatobilijarni			Povećanje	Hepatitis izazvan	

poremećaji			vrednosti bilirubina i žutica Holecistitis Holangitis	lekovima (jatrojeni)*	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Suva koža Osip Alopecija Kožna reakcija na šakama i stopalima** Eritem Svrab	Keratoakantom/ karcinom skvamoznih ćelija kože Eksfolijativni dermatitis Akne Ljuštenje kože Hiperkeratoza	Ekcem <i>Erythema multiforme</i>	Dermatitis izazvan prethodnom radijacijom <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom Leukocitoklastični vaskulitis Toksična epidermalna nekroliza*	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Mijalgija Spazam mišića		Rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Bubrežna insuficijencija Proteinurija		Nefrotski sindrom	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		Eretilna disfunkcija	Ginekomastija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Zamor Bol (uključujući i onaj u ustima, trbuhu, kostima, tumorski bol i glavobolju) Groznica	Astenija Sindrom sličan influenci (gripu) Zapaljenje sluzokože			
Ispitivanja	Smanjenje telesne mase Povećane vrednosti amilaze Povećane vrednosti lipaze	Prolazno povećanje vrednosti transaminaza	Prolazno povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi Poremećena vrednost INR-a Poremećena vrednost protrombina		

*Neželjene reakcije mogu da ugroze život ili da imaju smrtni ishod. Ovakvi događaji se javljaju ili povremeno ili rede nego povremeno.

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

° Slučajevi su bili prijavljeni tokom postmarketinškog praćenja.

Dodatne informacije vezane za odabrane neželjene reakcije

Kongestivna srčana insuficijencija

U kliničkim studijama sponzorisanim od strane originatora kongestivna srčana insuficijencija je prijavljena kao neželjeni događaj koji se javljao kod 1,9% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom (N=2276). U studiji 11213 (RCC) neželjeni događaji koji su podrazumevali kongestivnu srčanu insuficijenciju su prijavljeni kod 1,7% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom i kod 0,7% pacijenata koji su primali placebo. U studiji 100554 (HCC) ovi neželjeni događaji su prijavljeni kod 0,99% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom i kod 1,1% pacijenata koji su primali placebo.

Dodatne informacije za posebne populacije

U kliničkim studijama, određene neželjene reakcije, kao što su kožna reakcija na šakama i stopalima, dijareja, alopecija, smanjenje telesne mase, hipertenzija, hipokalcemija i keratoakantom/karcinom skvamoznih ćelija kože, javljale su se sa znatno većom učestalošću kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom tireoidee u odnosu na pacijente sa karcinomom bubrežnih ćelija ili hepatocelularnim karcinomom.

Odstupanja u vrednostima laboratorijskih testova kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom (studija 3) i karcinomom bubrežnih ćelija (studija 1)

Veoma često su prijavljivane povećane vrednosti lipaze i amilaze. Povećane vrednosti lipaze stepena 3 ili 4 po CTCAE (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) javile su se kod 11% pacijenata u studiji 1 (karcinom bubrežnih ćelija) i 9% ispitanika u studiji 3 (hepatocelularni karcinom) u sorafenib grupi, u poređenju sa 7% i 9% pacijenata u placebo grupi. Povećanje vrednosti amilaze CTCAE stepena 3 ili 4 prijavljeno je kod 1% pacijenata u studiji 1, i 2% pacijenata u sorafenib grupi u studiji 3, u poređenju sa 3% pacijenata u svakoj placebo grupi. Klinički pankreatitis prijavljen je kod 2 od 451 pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom (CTCAE stepen 4) u studiji 1, kod 1 od 297 pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom u studiji 3 (CTCAE stepen 2), i kod 1 od 451 pacijenata (CTCAE stepen 2) u placebo grupi u studiji 1.

Hipofosfatemija je bila veoma čest laboratorijski nalaz, primećen kod 45% i 35% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom, u poređenju sa 12% i 11% pacijenata koji su dobili placebo u studiji 1 i studiji 3. Hipofosfatemija stepena 3 po CTCAE (1-2 mg/dL) u studiji 1 javila se kod 13% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom i 3% pacijenata iz placebo grupe, a u studiji 3 kod 11% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom i 2% pacijenata iz placebo grupe. Nije bilo slučajeva hipofosfatemije stepena 4 po CTCAE (<1 mg/dL), kod bilo kog pacijenata iz sorafenib ili placebo grupe u studiji 1, a 1 slučaj je prijavljen u placebo grupi studije 3. Etiologija hipofosfatemije udružene sa primenom sorafeniba nije poznata.

Odstupanja u vrednostima laboratorijskih testova CTCAE stepena 3 ili 4 javila su se kod $\geq 5\%$ pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom uključujući i limfopeniju i neutropeniju.

Hipokalcemija je prijavljena kod 12% i 26,5% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom u poređenju sa 7,5% i 14,8% pacijenata koji su primali placebo u studiji 1, odnosno studiji 3. U najvećem broju prijava hipokalcemije su bile niskog stepena (CTCAE stepen 1 i 2). Hipokalcemija CTCAE stepena 3 (6,0 - 7,0 mg/dL) javila se kod 1,1% i 1,8% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom i 0,2% i 1,1% pacijenata u placebo grupi, a hipokalcemija CTCAE stepena 4 (<6,0 mg/dL) javila se kod 1,1% i 0,4% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom i 0,5% i 0% kod pacijenata u placebo grupi u studiji 1, odnosno studiji 3. Etiologija hipokalcemije povezane sa sorafenibom nije poznata.

Smanjena koncentracija kalijuma je uočena kod 5,4% i 9,5% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom u poređenju sa 0,7% i 5,9% pacijenata koji su primali placebo u studiji 1, odnosno studiji 3. Većina prijava hipokalemije je bila niskog stepena (CTCAE stepen 1). U ovim studijama hipokalemija CTCAE stepena 3 se javila kod 1,1% i 0,4% pacijenata koji su bili na terapiji sorafenibom u poređenju sa 0,2% i 0,7% pacijenata koji su primali placebo. Nisu prijavljeni slučajevi hipokalemije CTCAE stepena 4.

Odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga kod pacijenata sa DTC (ispitivanje 5)

Hipokalcemija je bila zabeležena kod 35,7% pacijenata lečenih sorafenibom u poređenju sa 11,0% pacijenata koji su primali placebo. Uglavnom je bila zabeležena hipokalcemija niskog stupnja. Hipokalcemija 3. stupnja prema CTCAE nastala je u 6,8% pacijenata lečenih sorafenibom i 1,9% bolesnika u grupi koja je primala placebo, dok je hipokalcemija 4. stupnja prema CTCAE nastala u 3,4% pacijenata lečenih sorafenibom i 1,0% pacijenata u grupi koja je primala placebo.

Druga klinički važna odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga primećena u ispitivanju 5 prikazana su u tabeli 2.

Tabela 2: Odstupanja u nalazima laboratorijskih pretraga kao posledica lečenja prijavljena kod pacijenata sa DTC tokom dvostuko-slepog perioda

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 sistema						
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 ishrane						
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
Ispitivanja						
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 kriterijumi za neželjena dejstva (CTCAE), verzija 3.0

** etiologija hipofosfatemije povezane sa sorafenibom nije poznata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema specifične terapije u slučaju predoziranja sorafenibom. Najveća klinički ispitana doza sorafeniba je dva puta 800 mg (1600 mg) dnevno. Neželjeni događaji koji su uočeni pri ovoj dozi su uglavnom bili dijareja i dermatološki događaji. U slučaju sumnje na predoziranje, primenu sorafeniba treba obustaviti i po potrebi primeniti suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze
ATC šifra: L01EX02

Sorafenib je multikinazni inhibitor, koji je pokazao *in vitro* i *in vivo* antiproliferativno i antiangiogeno delovanje.

Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti

Sorafenib je multikinazni inhibitor koji smanjuje proliferaciju tumorskih ćelija *in vitro*. Sorafenib inhibira tumorski rast u širokom spektru ksenografta humanih tumora kod miševa kojima je

odstranjen timus, udruženo sa smanjenjem tumorske angiogeneze. Sorafenib inhibira aktivnost ciljnih mesta u tumorskim ćelijama (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) i u krvnim sudovima 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 receptori tirozin kinaze.

Klinička efikasnost

Klinička bezbednost i efikasnost sorafeniba ispitani su kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom (HCC) i kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija (RCC) i kod pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde (DTC).

Hepatocelularni karcinom

Studija 3 (studija 100554) bila je studija treće faze – internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija, sprovedena na 602 pacijenta sa hepatocelularnim karcinomom. Demografske i karakteristike osnovne bolesti bile su uporedive između sorafenib i placebo grupe u odnosu na ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status (status 0: 54% naspram 54%; status 1: 38% naspram 39%; status 2: 8% naspram 7%), TNM stadijum (stadijum I: <1% naspram <1%; stadijum II: 10,4% naspram 8,3%; stadijum III: 37,8% naspram 43,6%; stadijum IV: 50,8% naspram 46,9%) i BCLC stadijum (stadijum B: 18,1% naspram 16,8%; stadijum C: 81,6% naspram 83,2%; stadijum D: <1% naspram 0%).

Studija je prekinuta kada je planirana periodična analiza ukupnog preživljavanja - OS (engl. *overall survival*) prešla prethodno određenu granicu efikasnosti. Ova OS analiza je pokazala statistički značajnu prednost sorafeniba u odnosu na placebo za OS (HR: 0,69; p=0,00058, videti Tabelu 3).

Postoje ograničeni podaci iz ove studije za pacijente sa *Child Pugh* stadijum B oštećenjem funkcije jetre, a samo jedan pacijent sa *Child Pugh* stadijum C oštećenjem funkcije jetre je bio uključen u studiju.

Tabela 3: Rezultati efikasnosti iz studije 3 (studija 100554) kod hepatocelularnog karcinoma

Parametar efikasnosti	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	p-vrednost	HR (95% CI)
Ukupno preživljavanje [medijana, nedelje (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Vreme do progresije (TTP) [medijana, nedelje (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 (engl. *Confidence Interval*), HR= (engl. *Hazard Ratio*) (sorafenib u odnosu na placebo)

* statistički značajno jer je p-vrednost bila ispod određene vrednosti za *O'Brien Fleming* granicu zaustavljanja od 0,0077

** nezavisni radiološki izveštaj

U drugoj internacionalnoj, multicentričnoj, randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji faze III (Studija 4, 11849) procenjena je klinička korist sorafeniba kod 226 pacijenata sa uznapredovalim hepatocelularnim karcinomom. Ova studija, koja je sprovedena u Kini, Koreji i Tajvanu, potvrdila je rezultate Studije 3 po pitanju pozitivnog odnosa koristi-rizika sorafeniba (HR (OS): 0,68; p = 0,01414).

Kod unapred određenih stratifikacionih faktora (ECOG status, prisustvo i odsustvo makroskopskih vaskularnih invazija i/ili ekstrahepatičkog širenja tumora) i u Studiji 3 i Studiji 4, HR dosledno je bio u prilog sorafenibu u odnosu na placebo. Analiza ispitivane podgrupe ukazuje na to da su pacijenti sa udaljenim metastazama na početku terapije imali manje izražen odgovor na terapiju.

Karcinom bubrežnih ćelija

Bezbednost i efikasnost sorafeniba u terapiji uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija (RCC) ispitane su u dve kliničke studije:

Studija 1 (studija 11213) bila je studija faze III – multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija, sprovedena na 903 pacijenta. Uključeni su samo pacijenti sa karcinomom bubrežnih ćelija – i to podtip svetloćelijski karcinom, sa malim do umerenim rizikom po MSKCC klasifikaciji (engl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Primarni ishodi studije bili su ukupno preživljavanje (OS) i preživljavanje bez napredovanja bolesti (engl. *Progression-Free Survival*, PFS). Približno polovina pacijenata je imala status prema ECOG 0, a polovina pacijenata bila je u prema kriterijumima MSKCC u prognostičkoj grupi sa niskim rizikom. PFS je procenjivan pomoću „slepog” (nezavisnog) radiološkog pregleda, i vrednovan uz primenu RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) kriterijuma. Analiza PFS obuhvatila je 342 događaja kod 769 pacijenata. Medijana PFS iznosila je 167 dana kod pacijenata randomizovanih u sorafenib grupu, u poređenju sa 84 dana kod grupe lečene placebom (HR=0,44; 95% CI: 0,35-0,55; $p < 0,000001$). Uzrast, prognostička grupa prema MSKCC, ECOG PS i prethodna terapija nisu uticali na postignuti efekat terapije.

Periodična analiza (druga periodična analiza) za ukupno preživljavanje sprovedena je kod 367 smrtnih slučajeva zabeleženih kod 903 pacijenta. Nominalna alfa-vrednost za ovu analizu iznosila je 0,0094. Medijana preživljavanja iznosila je 19,3 meseca kod pacijenata randomizovanih u sorafenib grupu, u poređenju sa 15,9 meseci kod pacijenata koji su dobijali placebo (HR=0,77; 95 % CI: 0,63-0,95; $p = 0,015$). U vreme ove analize, oko 200 pacijenata prebečeno je iz placebo grupe u sorafenib grupu.

Studija 2 bila je studija faze II – studija prekida kod pacijenata sa metastatskim malignitetima, uključujući karcinom bubrežnih ćelija. Pacijenti sa stabilnom bolešću na terapiji sorafenibom randomizovani su u placebo grupu ili onu koja nastavlja terapiju sorafenibom. Preživljavanje bez progresije bolesti kod pacijenata sa karcinomom bubrežnih ćelija bilo je znatno duže u sorafenib grupi (163 dana), nego u placebo grupi (41 dan) ($p = 0,0001$; HR = 0,29).

Diferentovani karcinom štitaste žlezde (DTC)

Ispitivanje 5 (ispitivanje 14295) bilo je međunarodno, randomizovano, dvostruko slepo, placebom kontrolisano ispitivanje faze III kod 417 pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim DTC koji nije reagovao na radioaktivni jod. Preživljavanje bez stope progresije bolesti (PFS) procenjeno slepim, nezavisnim pregledom radioloških podataka prema RECIST kriterijumima bio je primarni ishod ispitivanja. Sekundarni ishodi ispitivanja uključivali su ukupno preživljavanje (OS), stopu odgovora tumora i trajanje odgovora. Nakon progresije, pacijenti su smeli otvoreno da primaju sorafenib.

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

Početni demografski podaci i karakteristike pacijenata bili su uravnoteženo raspodeljeni u obe terapijske grupe. Metastaze su bile prisutne u plućima kod 86%, u limfnim čvorovima kod 51% i u kostima kod 27% pacijenata. Medijan kumulativne aktivnosti primenjenog radioaktivnog joda pre uključenja bio je približno 14,8 GBq. Pacijenti su većinom imali papilarni karcinom (56,8%), zatim folikularni (25,4%) i slabo diferentovani karcinom (9,6%).

Medijana vremena PFS iznosila je 10,8 meseci u grupi lečenoj sorafenibom u poređenju sa 5,8 meseci u grupi 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 dosledan nezavisno o geografskoj regiji, starosti većoj ili manjoj od 60 godina, polu, histološkom podtipu i prisutnosti ili odsutnosti metastaza u kostima.

U analizi ukupnog preživljavanja sprovedenoj 9 meseci nakon završetka prikupljanja podataka za završnu analizu PFS, nije bilo statistički značajne razlike u ukupnom preživljavanju između terapijskih grupa (HR=0,884; 95% CI: 0,633, 1,236, jednostrana p -vrednost od 0,236). Medijana

ukupnog preživljavanja nije postignuta u grupi koja je primala sorafenib, a iznosila je 36,5 meseci u grupi koja je primala placebo. Sto pedeset sedam pacijenata (75%) bilo je randomizovano u grupu koja je primala placebo i 61 (30%) pacijent bio je randomizovan u grupu koja je otvoreno primala sorafenib.

Medijana trajanja terapije u dvostruko slepom periodu iznosila je 46 nedelja (raspon, 0,3-135) kod pacijenata koji su primali sorafenib i 28 nedelja (raspon 1,7-132) kod pacijenata koji su primali placebo.

Nije bio opažen potpuni odgovor prema RECIST kriterijumima. Ukupna stopa odgovora (potpuni odgovor + delimični odgovor) prema nezavisnoj radiološkoj proceni bila je viša u grupi koja je primala sorafenib (24 bolesnika, 12,2%) nego u grupi koja je primala placebo (1 pacijent, 0,5%), jednostrani $p < 0,0001$. Kod pacijenata lečenih sorafenibom koji su imali delimični odgovor, medijana trajanja odgovora iznosila je 309 dana (95% CI: 226, 505 dana).

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

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

Produženje QT intervala

U kliničko farmakološkoj studiji, QT/QTc vrednosti su merene kod 31 pacijenta pre terapije i nakon terapije. Posle 28-dnevnog terapijskog ciklusa, u vreme kada je koncentracija sorafeniba bila maksimalna, QTcB je produžen za 4 ± 19 milisekunde i QTcF za 9 ± 18 milisekunde u poređenju sa placebo terapijom kao osnovom. Nijedan pacijent nije pokazao produženje QTcB ili QTcF > 500 milisekundi tokom EKG monitoringa nakon terapije (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja, u svim podgrupama pedijatrijske populacije, za karcinom bubrega i bubrežni pelvični karcinom (izuzev nefroblastoma nefroblastomatoze, „clear cell” sarkoma, mezoblastičnog nefroma, bubrežnog medularnog karcinoma i rabdoidnog tumora bubrega), i karcinom jetre i intrahepatični karcinom žučnog kanala (izuzev hepatoblastoma) i diferentovanog karcinoma štitaste žlezde (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija i distribucija

Posle primene sorafenib tableta, prosečna relativna bioraspoloživost iznosi 38-49%, u poređenju sa primenom oralnog rastvora. Apsolutna bioraspoloživost nije poznata. Nakon oralne primene, sorafenib dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi za oko 3 sata. Kada je primenjivan uz veoma masan obrok, resorpcija sorafeniba je bila smanjena za 30% u poređenju sa primenom natašte.

Nakon primene doza većih od 400 mg dva puta dnevno prosečni C_{max} i PIK povećavaju se manje nego proporcionalno. Vezivanje sorafeniba *in vitro* za proteine humane plazme iznosi 99,5%.

Ponovljeno doziranje sorafeniba tokom 7 dana rezultovalo je 2,5 do 7 puta većom akumulacijom, u poređenju sa primenom pojedinačne doze. Ravnotežne koncentracije sorafeniba u plazmi postižu se unutar 7 dana, sa odnosom srednjih najviših koncentracija i koncentracija pred narednu dozu manjim od 2.

Koncentracije u stanju ravnoteže sorafeniba primenjenog u dozi od 400 mg dva puta dnevno bile su procenjivane kod pacijenata sa DTC, RCC i HCC. Najveća srednja koncentracija zabeležena je kod pacijenata sa DTC (približno duplo veća od one zabeležene kod pacijenata sa RCC i HCC), mada je varijabilnost bila velika kod svih tipova tumora. Nije poznat razlog za povećanu koncentraciju kod pacijenata sa DTC.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvreme eliminacije sorafeniba je oko 25-48 sati. Sorafenib se primarno metaboliše u jetri i podleže oksidativnom metabolizmu, posredovanom CYP3A4, kao i glukuronidaciji, posredovanoj UGT1A9. U gastrointestinalnom traktu, delovanjem bakterijske glukuronidaze, može doći do cepanja sorafenib konjugata, čime se omogućava da se nekonjugovana aktivna supstanca ponovo resorbuje. Pokazano je da istovremena primena neomicina interferiše sa ovim procesom, što smanjuje prosečnu bioraspoloživost sorafeniba za 54%.

Sorafenib čini oko 70-85% cirkulišućeg analizata plazme u stanju ravnoteže. Do sada je identifikovano osam metabolita sorafeniba, od kojih je pet detektovano u plazmi. Glavni cirkulišući metabolit sorafeniba u plazmi, piridin-N-oksid, pokazuje in vitro aktivnost sličnu sorafenibu. Ovaj metabolit čini oko 9-16% cirkulišućeg analizata u stanju ravnoteže.

Posle oralne primene doze od 100 mg sorafeniba u obliku rastvora, 96% doze se eliminiše nakon 14 dana, pri čemu se 77% doze izluči fecesom, a 19% doze urinom u vidu glukuronizovanih metabolita. Nepromenjeni sorafenib, koji čini 51% unete doze, nađen je u fecesu, ali ne i u urinu, što ukazuje na to da bilijarna ekskrecija nepromenjenog leka doprinosi eliminaciji sorafeniba.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Analiza demografskih podataka ukazuje da nema povezanosti između farmakokinetike i uzrasta (do 65 godina), pola ili telesne mase.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena ispitivanja farmakokinetike sorafeniba kod pedijatrijskih pacijenata.

Rasa

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima između azijskih i pacijenata kavkaske (bele) rase.

Oštećenje funkcije bubrega

U četiri kliničke studije faze I, izloženost sorafenibu u stanju ravnoteže bila je slična kod pacijenata sa blagim ili umerenim bubrežnim poremećajem, u poređenju sa izloženošću kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega. U kliničko farmakološkoj studiji (pojedinačna doza od 400 mg sorafeniba) nije primećena veza između izloženosti sorafenibu i bubrežne funkcije kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, blagim, umerenim ili teškim bubrežnim oštećenjem. Nisu dostupni podaci o pacijentima koji zahtevaju dijalizu.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom (HCC) sa oštećenjem funkcije jetre *Child-Pugh* stadijuma A ili B (blagim do umerenim), vrednosti za izloženost leku su bile uporedive i unutar granica primećenih kod pacijenata bez oštećenja funkcije jetre. Farmakokinetika sorafeniba kod pacijenata bez hepatocelularnog karcinoma i oštećenjem funkcije jetre *Child-Pugh* stadijuma A i B bila je slična farmakokinetici sorafeniba kod zdravih dobrovoljaca. Nema podataka o pacijentima sa (teškim) stadijumom oštećenja funkcije jetre *Child-Pugh* C. Sorafenib se uglavnom eliminiše putem jetre i u ovoj populaciji pacijenata izloženost bi mogla da bude povećana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil sorafeniba procenjivan je na miševima, pacovima, psima i kunićima.

Studije toksičnosti pri ponovljenim dozama otkrile su promene (degeneracije i regeneracije) na raznim organima pri izloženostima ispod predviđenih za kliničku primenu (zasnovano na poređenju PIK vrednosti).

Posle ponavljanih doza kod mladih pasa i pasa u razvoju, primećeni su efekti na kosti i zube, pri izloženostima nižim od kliničkih. Promene su se sastojale u nepravilnim zadebljanjima na epifizealnim pločama femura, hipocelularnosti koštane srži u području uz izmenjenu epifizealnu ploču i promenama sastava dentina. Slični efekti nisu izazvani kod odraslih pasa.

Sproveden je i standardni program studija genotoksičnosti, a pozitivni rezultati dobijeni su kao povećanje strukturnih hromozomskih aberacija u *in vitro* uzorku ćelija sisara (ovarijum kineskog hrčka) za klastogenost u prisustvu metaboličke aktivacije. Sorafenib nije bio genotoksičan u Amesovom testu ili u *in vivo* mikronukleusnom testu na miševima. Jedan intermedijer iz proizvodnog procesa, koji je prisutan i u finalnoj aktivnoj supstanci (<0,15%), bio je pozitivan na mutagenost u *in vitro* bakterijskom ćelijskom uzorku (Ames test). Štaviše, proizvodna serija sorafeniba, testirana standardnim nizom testova genotoksičnosti, imala je 0,34% PAPE. Nisu sprovedena ispitivanja karcinogenosti sa sorafenibom.

Nisu sprovedena nikakva posebna ispitivanja sorafeniba na životinjama kako bi se procenio uticaj na plodnost. Međutim, može se očekivati neželjeno delovanje na plodnost kod muškaraca i žena, jer su studije ponovljenog doziranja na životinjama pokazale promene na muškim i ženskim reproduktivnim organima pri izloženostima ispod predviđenih za kliničku primenu (zasnovano na PIK vrednostima). Tipične promene sastojale su se od znakova degeneracije i zastoja rasta u testisima, epididimisu, prostati i seminalnim vezikulama pacova. Ženke pacova pokazivale su centralnu nekrozu žutog tela i zastoj u razvoju folikula u jajnicima. Kod pasa je nađena tubularna degeneracija u testisima i oligospermija.

Za sorafenib je pokazano da je embriotoksičan i teratogen, prilikom primene kod pacova i kunića pri izloženosti nižoj od kliničkih. Primećeni efekti uključivali su smanjenje telesne mase majke i ploda, povećani broj resorpcija fetusa i povećani broj spoljašnjih i visceralnih malformacija.

Studije procene rizika za okolinu pokazale su da sorafenib-tosilat ima potencijal perzistencije, bioakumulacije i toksičnosti po okolinu (videti odeljak 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Hipromeloza 2910 (E460)
- Kroskarmeloza-natrijum (E468)
- Celuloza, mikrokristalna (E460)
- Magnezijum stearat (E470b)
- Natrijum laurilsulfat

Omotač tablete sadrži:

- Hipromeloza 2910 (E464)
- Titanijum dioksid (E171)
- Makrogol (E1521)
- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Film tablete u Al-OPA/Alu/PVC blisterima: Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Film tablete u Al-PVC/PE/PVDC blisterima: Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Al-OPA/Alu/PVC blister ili Al-PVC/PE/PVDC blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera sa po 28 film tableta (112 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01277-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 21.12.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.