

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

| | |
|--|--------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20190075 |
| Разрешение № | 71196 / 13-02-2026 |
| BG/MA/MP | |
| Освобождение № | |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сорафениб Тева 200 mg филмирани таблетки
Sorafenib Teva 200 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg сорафениб (sorafenib), като тозилат (as tosylate).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Розова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно обозначение "TV" от едната страна и "S3" от другата страна.
Размери: приблизително 11 mm в диаметър.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хепатоцелуларен карцином

Сорафениб Тева е показан за лечение на хепатоцелуларен карцином (вж. точка 5.1)

Бъбречноклетъчен карцином

Сорафениб Тева е показан за лечение на пациенти с напреднал бъбречноклетъчен карцином, които преди това са лекувани неуспешно с алфа-интерферон или интерлевкин-2 или са неподходящи за тази терапия.

Диференциран карцином на щитовидната жлеза

Сорафениб Тева е показан за лечение на пациенти с прогресиращ, локално напреднал или метастатичен, диференциран (папиларен/фоликуларен/Hürthle-клетъчен) карцином на щитовидната жлеза, рефрактерен на радиоактивен йод.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението със Сорафениб Тева трябва да се контролира от лекар, с опит в противоракова терапия.

Дозировка

Препоръчителната доза Сорафениб Тева при възрастни е 400 mg сорафениб (две таблетки от 200 mg) два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 800 mg).

Лечението трябва да продължи докато се наблюдава клинична полза или до поява на неприемлива токсичност.



Адаптиране на дозата

Овластяването на подозираните нежелани реакции може да наложи временно прекъсване или редуциране на дозата при лечението със сорафениб.

Когато е необходимо редуциране на дозата по време на лечението на хепатоцелуларен карцином (HCC) и напреднал бъбречноклетъчен карцином (RCC), дозата на Сорафениб Тева трябва да бъде редуцирана на две таблетки от 200 mg сорафениб веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Когато е необходимо намаляване на дозата по време на лечението на диференциран карцином на щитовидната жлеза (DTC), дозата Сорафениб Тева трябва да се намали до 600 mg сорафениб дневно в разделени дози (две таблетки от 200 mg и една таблетка от 200 mg с интервал от дванадесет часа между приемите).

Ако е необходимо допълнително понижаване, дозата Сорафениб Тева може да се редуцира до 400 mg сорафениб дневно на няколко приема (две таблетки от 200 mg с интервал от дванадесет часа между приемите) и ако е необходимо по-нататъшно редуциране - до една таблетка от 200 mg веднъж дневно. След подобрене на нехематологичните нежелани реакции, дозата на Сорафениб Тева може да бъде повишена.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на сорафениб при деца и юноши на възраст до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Популация в старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (пациенти на възраст над 65 години).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма данни при пациенти, които се нуждаят от диализа (вж. точка 5.2).

Проследяването на баланса на течностите и електролитите е препоръчително при пациенти с риск за нарушена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с Child Pugh A или B (леко до умерено) чернодробно увреждане. Няма данни при пациенти с Child Pugh C (тежко) чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчва се сорафениб да се прилага на гладно или с храна с ниско или умерено съдържание на мазнини. Ако пациентът възнамерява да приема храна, богата на мазнини, таблетките сорафениб трябва да се вземат поне 1 час преди или 2 часа след хранене. Таблетките трябва да се приемат с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дерматологична токсичност

Кожна реакция ръка-крак (палмарно-плантарна еритродизестезия) и обрив представляват най-честите нежелани лекарствени реакции със сорафениб. Обривът и кожната реакция ръка-крак са обикновено степен I и II по СТС (Common Toxicity Criteria – общи критерии за токсичност), и обикновено се появяват през първите 6 седмици на лечение със сорафениб. Овладяването на дерматологичната токсичност може да включва локално лечение за симптоматично облекчаване, временно прекъсване и/или корекция на дозата сорафениб, или окончателно прекратяване на лечението със сорафениб при тежки и персистиращи случаи (вж. точка 4.8).

Хипертония

Повишена честота на артериална хипертония е наблюдавана при пациенти, лекувани със сорафениб. Хипертонията обикновено е била лека до умерена, появила се е рано по време на курса на лечение и е била повлияна от стандартната антихипертензивна терапия. Кръвното налягане трябва да се мониторира редовно и ако е необходимо да се лекува, в съответствие със стандартната клинична практика. В случаи на тежка или персистираща хипертония, или на хипертонични кризи, въпреки въвеждането на антихипертензивно лечение, трябва да се обмисли окончателно прекратяване на лечението със сорафениб (вж. точка 4.8).

Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение със Сорафениб Тева трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Хипогликемия

По време на лечение със сорафениб, се съобщава за хипогликемия, в някои случаи с клинична симптоматика и налагаща се хоспитализация поради загуба на съзнание. В случай на симптоматична хипогликемия, сорафениб трябва да бъде временно прекъснат. Нивата на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет трябва да се проверяват редовно, за да се прецени дали трябва да се адаптира дозата на антидиабетния лекарствен продукт.

Кръвоизлив

Повишен риск от кръвоизлив може да се наблюдава след приложение на сорафениб. Ако случай на кръвене налага медицинска интервенция, се препоръчва да се обмисли окончателно прекратяване на лечението със сорафениб (вж. точка 4.8).

Сърдечна исхемия и/или инфаркт

В рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване (проучване 1, вж. точка 5.1) честотата на изискващите спешно лечение случаи на сърдечна исхемия/инфаркт е по-висока в групата на сорафениб (4,9 %) в сравнение с плацебо групата (0,4 %). При проучване 3 (вж. точка 5.1), честотата на изискващите спешно лечение случаи на сърдечна исхемия/инфаркт е била 2,7 % при пациенти на сорафениб, в сравнение с 1,3 % при плацебо групата. Пациентите с нестабилна стенокардия или наскоро претърпян миокарден инфаркт са изключени от тези проучвания. При пациенти, които развиват сърдечна исхемия и/или инфаркт, трябва да се обмисли временно или постоянно прекъсване на лечението със сорафениб (вж. точка 4.8).



Удължаване на QT интервала

Сорафениб доказано удължава QT/QTc интервала (вж. точка 5.1), което може да доведе до повишен риск от камерни аритмии. Сорафениб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да развият удължен QTc интервал, като например пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал, пациенти, лекувани с висока кумулативна доза антрациклини, пациенти, приемащи определени антиаритмични лекарства или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT интервала, и такива с електролитни нарушения, като хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия. По време на употребата на сорафениб при такива пациенти трябва да се обмисли периодичен мониторинг с електрокардиограми и електролити (магнезий, калий, калций).

Стомашно-чревна перфорация

Стомашно-чревната перфорация е нечесто събитие, за което се съобщава при по-малко от 1% от пациентите, приемащи сорафениб. В някои случаи това не се свързва с наличния интраабдоминален тумор. Терапията със сорафениб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Синдром на туморен лизис (TLS)

При постмаркетингово наблюдение при пациенти, лекувани със сорафениб, се съобщава за случаи на TLS, някои от които летални. Рискови фактори за поява на TLS са висок туморен товар, наличие на хронична бъбречна недостатъчност, олигурия, дехидратация, хипотония и повишена киселинност на урината. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се лекуват незабавно, както е клинично показано, като трябва да се обмисли хидратация с профилактична цел.

Чернодробно увреждане

Няма данни при пациенти с Child Pugh C (тежко) чернодробно увреждане. Тъй като сорафениб се елиминира предимно чрез черния дроб, експозицията може да бъде повишена при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на варфарин

Редки случаи на кръвотечения или повишаване на INR (International Normalized Ratio) са съобщени при някои пациенти, които са приемали варфарин, докато са на лечение със сорафениб. Пациентите, които приемат едновременно варфарин или фенпрокумон трябва да се мониторират редовно за промени в протромбиновото време, INR или за епизоди на клинично изявиени кръвоизливи (вж. точка 4.5 и 4.8).

Усложнения при зарастване на рани

Не са проведени специални проучвания за ефекта на сорафениб върху зарастването на рани. Препоръчва се временно прекъсване на лечението със сорафениб, като предпазна мярка при пациенти, претърпели големи хирургични операции. Има ограничен клиничен опит по отношение на лечението след големи хирургични интервенции. Следователно, решението да се поднови лечението със сорафениб след голяма хирургична интервенция трябва да се основава на клиничната преценка за адекватното заздравяване на раната.

Популация в старческа възраст

Съобщават се случаи на бъбречна недостатъчност. Трябва да се има предвид мониториране на бъбречната функция.



Лекарствени взаимодействия

Препоръчва се повишено внимание, когато се прилага сорафениб със съединения, които се метаболизират/елиминират предимно чрез UGT1A1 (напр. иринотекан) или UGT1A9 (вж. точка 4.5).

Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на сорафениб с доцетаксел (вж. точка 4.5)

Едновременното приложение на неомицин или други антибиотици, които предизвикат значителни екологични смущения в стомашно-чревната микрофлора, могат да доведат до намаляване на бионаличността на сорафениб (вж. точка 4.5). Трябва да се има предвид рискът от понижени плазмени концентрации на сорафениб преди започването на курс на лечение с антибиотици.

Съобщава се за по-висока смъртност при пациенти с плоскоклетъчен карцином на белия дроб, лекувани със сорафениб в комбинация с химиотерапии на основата на платина. В две рандомизирани изпитвания, изследващи пациенти с недробноклетъчен карцином на белия дроб в подгрупата на пациенти с плоскоклетъчен карцином, лекувани със сорафениб като допълнение към паклитаксел/карбоплатин, коефициентът на риск (HR) за общата преживяемост е оценен на 1,81 (95% CI: 1,19; 2,74), а като допълнение към гемцитабин/цисплатин – 1,22 (95% CI: 0,82; 1,80). Няма доминираща причина за смъртността, но са наблюдавани по-висока честота на дихателна недостатъчност, кръвоизливи и инфекции, като нежелани събития при пациенти, лекувани със сорафениб като допълнение към химиотерапии на основата на платина.

Специфични предупреждения в зависимост от заболяването

Диференциран карцином на щитовидната жлеза (DTC)

Преди започване на лечението, се препоръчва лекарите внимателно да обмислят прогнозата за всеки отделен пациент, оценявайки максималния размер на лезията (вж. точка 5.1), симптомите, свързани с болестта (вж. точка 5.1) и скоростта на прогресия.

Овладеяването на евентуални нежелани лекарствени реакции може да наложи временно прекъсване на лечението със сорафениб или намаляване на дозата. В проучване 5 (вж. точка 5.1) при 37% от пациентите е прекъсната терапията, а при 35% е имало намаляване на дозата още през цикъл 1 от лечението със сорафениб.

Намаляването на дозата е имало само частичен успех за облекчаване на нежеланите реакции. По тази причина се препоръчват последващи оценки на ползата и рисковете, като се отчитат антитуморната активност и поносимостта.

Кръвоизлив при DTC

Поради потенциалния риск от кървене, инфилтрация в трахеята, бронхите и хранопровода трябва да бъде лекувана с локална терапия преди прилагане на сорафениб при пациенти с DTC.

Хипокалциемия при DTC

При използване на сорафениб при пациенти с DTC, се препоръчва внимателно проследяване на нивото на калция в кръвта. При клинични изпитвания, хипокалциемията е била по-честа и по-тежка при пациенти с DTC, особено ако са имали анамнеза за хипопаратиреоидизъм, в сравнение с пациентите с бърбечноклетъчен или хепатоцелуларен карцином. Хипокалциемия степен 3 и 4 е настъпила съответно при 6,8% и 3,4% от лекуваните със сорафениб пациенти с DTC (вж. точка 4.8). Необходима е корекция на тежката хипокалциемия, за да се предотвратят усложнения като удължаване на QT-интервала или torsade de pointes (вж. точка "Удължаване на QT").



Потискане на TSH при DTC

В проучване 5 (вж. точка 5.1) са наблюдавани повишения на нивата на TSH над 0,5 mU/l при пациенти, лекувани със сорафениб. При използване на сорафениб при пациенти с DTC, се препоръчва внимателно проследяване на нивото на TSH.

Бъбречноклетъчен карцином

Пациенти от прогностичната група с висок риск по MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) не са включени в клинично проучване фаза III при бъбречноклетъчен карцином (вж. проучване 1 в точка 5.1) и при тези пациенти не е оценявано съотношението полза-риск.

Информация за помощните вещества

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий за една таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Индуктори на метаболитни ензими

Приложението на рифампицин за 5 дни преди приложението на еднократна доза сорафениб води средно до 37% понижаване на AUC на сорафениб. Други индуктори на активността на CYP3A4 и/или на глюкуронирането (напр. *Hypericum perforatum*, известен също като жълт кантарион, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон) могат също да повишат метаболизма на сорафениб и по този начин да понижат концентрациите му.

Инхибитори на CYP3A4

Кетоконазол, който е мощен инхибитор на CYP3A4, приложен веднъж дневно в продължение на 7 дни на здрави мъже доброволци, не променя средната AUC на единична доза от 50 mg сорафениб. Тези данни показват, че клиничните фармакокинетични взаимодействия на сорафениб с инхибиторите на CYP3A4 са малко вероятни.

Субстрати на CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9

Сорафениб инхибира *in vitro* почти еднакво CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Въпреки това, в клинични фармакокинетични изпитвания едновременното приложение на 400 mg сорафениб два пъти дневно с циклофосфамид, който е субстрат на CYP2B6, или с паклитаксел, субстрат на CYP2C8, не води до клинично значимо инхибиране. Тези данни предполагат, че сорафениб в препоръчителната дозировка от 400 mg два пъти дневно не може да бъде *in vivo* инхибитор на CYP2B6 и CYP2C8.

В допълнение, едновременното лечение със сорафениб и варфарин, субстрат на CYP2C9, не води до изменение в средното PT-INR (*Prothrombin Time-International Normalised Ratio*), в сравнение с плацебо. Следователно може да се очаква рискът от клинично значимо *in vivo* инхибиране на CYP2C9 от сорафениб да бъде нисък. Все пак при пациенти, приемащи варфарин или фенпрокумон, INR трябва да се проверява редовно (вж. точка 4.4).

Субстрати на CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19

Едновременно приложение на сорафениб и мидазолам, декстрометорфан или омепразол, които са субстрати съответно на цитохроми CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19, не повлиява експозицията на тези продукти. Това показва, че сорафениб не е нито инхибитор, нито индуктор на тези цитохром P450 изоензими. Следователно, клинични фармакокинетични взаимодействия на сорафениб със субстратите на тези ензими са малко вероятни.



Субстрати на UGT1A1 и UGT1A9

In vitro сорафениб инхибира глюкуронирането чрез UGT1A1 и UGT1A9. Клиничното значение на този факт не е известно (вж. по-долу и точка 4.4).

In vitro проучвания на CYP ензимна индукция

Активността на CYP1A2 и CYP3A4 не се променя след третиране на култивирани човешки хепатоцити със сорафениб, което показва, че е малко вероятно сорафениб да бъде индуктор на CYP1A2 и CYP3A4.

P-gp-субстрати

In vitro е доказано, че сорафениб инхибира транспортния протеин Р-гликопротеин (P-gp). Повишените плазмени концентрации на субстрати на P-gp, като дигоксин не могат да се изключат при едновременно лечение със сорафениб.

Комбинация с други антинеопластични средства

В клинични проучвания сорафениб е прилаган с широка гама от други антинеопластични средства с техните обичайни дозировки, включително гемцитабин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, карбоплатин, капецитабин, доксорубицин, иринотекан, доцетаксел и циклофосфамид. Сорафениб няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин или циклофосфамид.

Паклитаксел/карбоплатин

- Приложението на паклитаксел (225 mg/m^2) и карбоплатин ($\text{AUC} = 6$) със сорафениб ($\leq 400 \text{ mg}$ два пъти дневно), приложени с 3-дневно прекъсване на приложението на сорафениб (два дни преди и в деня на приложение на паклитаксел/карбоплатин), не водят до значителен ефект върху фармакокинетиката на паклитаксел.
- Едновременното приложение на паклитаксел (225 mg/m^2 веднъж на всеки 3 седмици) и карбоплатин ($\text{AUC} = 6$) със сорафениб (400 mg два пъти дневно, без прекъсване на приема) води до 47% повишаване на експозицията на сорафениб, 29% повишаване на експозицията на паклитаксел и 50% повишаване на експозицията на 6-ОН паклитаксел. Фармакокинетиката на карбоплатин не се повлиява.

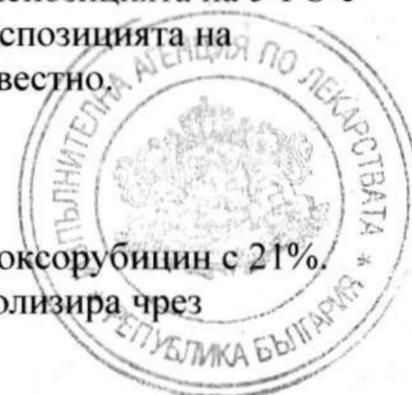
Тези данни показват, че не е необходимо адаптиране на дозата когато паклитаксел и карбоплатин се прилагат едновременно със сорафениб с 3-дневно прекъсване на приложението на сорафениб (два дни преди и в деня на приложение на паклитаксел/карбоплатин). Клиничното значение на повишаването на експозицията на сорафениб и паклитаксел, при едновременното приложение със сорафениб без прекъсване на приема, не е известно.

Капецитабин

Едновременното приложение на капецитабин ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ два пъти дневно, дни 1-14 на всеки 21 дни) и сорафениб (200 или 400 mg два пъти дневно, продължително непрекъснато приложение) не води до значителна промяна в експозицията на сорафениб, но води до повишаване на експозицията на капецитабин с 15-50% и повишаване на експозицията на 5-FU с 0 – 52%. Клиничното значение на тези малки до умерени повишения на експозицията на капецитабин и 5-FU при едновременно приложение със сорафениб не е известно.

Доксорубицин/Иринотекан

Едновременното лечение със сорафениб води до повишаване на AUC на доксорубицин с 21%. Когато се прилага с иринотекан, чийто активен метаболит SN-38 се метаболизира чрез



UGT1A1, се наблюдава повишаване на AUC на SN-38 с 67 - 120% и повишаване на AUC на иринотекан с 26 - 42%. Клиничното значение на тези данни не е известно (вж. точка 4.4).

Доцетаксел

Доцетаксел (75 или 100 mg/m², приложен еднократно на всеки 21 дни), когато се прилага едновременно със сорафениб (200 mg два пъти дневно или 400 mg два пъти дневно, приложени на ден 2 през 19 от 21-дневен цикъл с 3-дневно прекъсване на приложението, около приложението на доцетаксел), води до повишаване на AUC на доцетаксел с 36-80% и повишаване на C_{max} на доцетаксел с 16-32%. Препоръчва се повишено внимание, когато сорафениб се прилага едновременно с доцетаксел (вж. точка 4.4).

Комбинация с други средства

Неомицин

Едновременното приложение на неомицин, несистемно антимикробно средство, използвано за ерадикация на стомашно-чревната флора, води до взаимодействие с ентерохепаталния кръговрат на сорафениб (вж. точка 5.2 Биотрансформация и Елиминиране) и в резултат на това до намалена експозиция на сорафениб. При здрави доброволци, лекувани с 5-дневна схема на неомицин, средната експозиция на сорафениб се понижава с 54%. Ефектите на други антибиотици не са проучвани, но вероятно ще зависят от тяхната способност да взаимодействат с микроорганизмите с глюкуронидазна активност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на сорафениб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). При плъхове е доказано, че сорафениб и неговите метаболити преминават през плацентата и се очаква сорафениб да причини увреждащи ефекти върху плода. Сорафениб не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно показан, след внимателно обсъждане на необходимостта за майката и риска за плода.

Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

Кърмене

Не е известно дали сорафениб се екскретира в кърмата. При животни сорафениб и/или неговите метаболити се екскретират в млякото. Тъй като сорафениб може да увреди растежа и развитието на новороденото (вж. точка 5.3), жените не трябва да кърмят по време на лечението със сорафениб.

Фертилитет

Резултатите от проучвания върху животни показват, че сорафениб може да увреди мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Няма доказателство, че сорафениб повлиява способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-важните сериозни нежелани реакции са миокарден инфаркт/исхемия, стомашно-чревна перфорация, индуциран от лекарството хепатит, кръвоизлив и хипертония/хипертонични кризи.

Най-честите нежелани реакции, свързани с лекарството са диария, умора, алоpecia, инфекция, кожна реакция ръка-крак (съответства на синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия по MedDRA) и обрив.

Нежеланите реакции, докладвани в множество клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба, са представени по-долу в таблица 1, подредени по системно-органични класове (MedDRA) и по честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Всички нежелани лекарствени реакции, докладвани в множество клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба

| Системо-органични класове | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
|--|-----------------------------|--|---|----------------------------|----------------------------|
| Инфекции и инфестации | инфекция | фоликулит | | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | лимфопения | левкопения неутропения анемия тромбоцитопения | | | |
| Нарушения на имунната система | | | реакции на свръхчувствителност (включително кожни реакции и уртикария) анафилактична реакция | ангиоедем | |
| Нарушения на ендокринната система | | хипотиреоидизъм | хипертиреоидизъм | | |
| Нарушения на метаболизма и храненето | анорексия хипофосфатемия | хипокалциемия хипокалиемия хипонатриемия хипогликемия | дехидратация | | синдром на туморен лизис |
| Психични нарушения | | депресия | | | |
| Нарушения на нервната система | | периферна сензорна невропатия дисгеузия | обратима постериорна левкоенцефалопатия* | | енцефалопатия ^o |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | тинитус | | | |
| Сърдечни нарушения | | застойна сърдечна недостатъчност* миокардна исхемия и инфаркт* | | удължаване на QT интервала | |



| Системо-органни класове | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
|---|---|---|--|---|---------------------------------|
| Съдови нарушения | кръвоизлив (вкл. гастроинтестинален*, от респираторния тракт* и церебрален*) хипертония | зачервяване | хипертензивни кризи* | | аневризми и артериални дисекции |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | ринорея дисфония | събития, подобни на тези при интерстициална белодробна болест* (пневмонит, радиационен пневмонит, остър респираторен дистрес и т.н.) | | |
| Стомашно-чревни нарушения | диария гадене повръщане констипация | стоматит (включително сухота в устата и глосодиния) диспепсия дисфагия гастроезофагеална рефлуксна болест | панкреатит гастрит стомашно-чревни перфорации* | | |
| Хепато-билиарни нарушения | | | повишен билирубин и жълтеница холецистит холангит | лекарствено индуциран хепатит* | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | суха кожа обрив алопеция кожни реакции ръка-крак** еритема пруритус | кератоакантом/ сквамозно клетъчен рак на кожата ексфолиативен дерматит акне кожна десквамация хиперкератоза | екзема еритема мултиформе | късен радиационен дерматит синдром на Stevens-Johnson левкоцитокластичен васкулит токсична епидермална некролиза* | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | артралгия | миалгия мускулни спазми | | рабдомиолиза | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | бъбречна недостатъчност протеинурия | | нефротичен синдром | |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | | еректилна дисфункция | гинекомастия | | |
| Общи нарушения и ефекти на | умора болка (включително в уста, корем, | астения грипоподобно заболяване | | | |



| Системо-органични класове | Много чести | Чести | Нечести | Редки | С неизвестна честота |
|---------------------------|---|---------------------------------------|---|-------|----------------------|
| мястото на приложение | кости, туморна болка и главоболие) треска | възпаление на лигавиците | | | |
| Изследвания | намалено тегло повишена амилаза повишена липаза | преходно повишаване на трансаминазите | преходно повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта отклонения в INR, отклонения в стойностите на протромбиновото време | | |

- * Нежеланите реакции могат да имат животозастрашаващ или фатален изход. Такива събития са или нечести, или по-редки от нечести.
- ** Кожната реакция ръка-крак съответства на синдрома на палмарно-плантарна еритродизестезия в MedDRA.
- o Случаи, докладвани в постмаркетинговия период.

Допълнителна информация относно избрани нежелани лекарствени реакции

Застойна сърдечна недостатъчност

В клинични проучвания, спонсорирани от фирмата, застойна сърдечна недостатъчност се съобщава като нежелано събитие при 1,9% от пациентите, лекувани със сорафениб (N=2 276). В проучване 11213 (RCC) нежелани събития, съответстващи на застойна сърдечна недостатъчност, са докладвани при 1,7% от пациентите, лекувани със сорафениб и при 0,7% от получаващите плацебо. В проучване 100554 (HCC) при 0,99% от лекуваните със сорафениб и при 1,1% от приелите плацебо са съобщени такива събития.

Допълнителна информация за специални популации

В клинични изпитвания, някои нежелани лекарствени реакции като кожна реакция ръка-крак, диария, алоpecia, намаляване на телесното тегло, хипертония, хипокалциемия и кератоакантом/сквамозноклетъчен карцином на кожата са наблюдавани със значително по-голяма честота при пациенти с диференциран тиреоиден карцином в сравнение с пациентите от проучвания за бъбречно-клетъчен или хепатоцелуларен карцином.

Отклонения в лабораторните изследвания при пациенти с HCC (проучване 3) и с RCC (проучване 1)

Повишени липаза и амилаза са докладвани много често. Повишени стойности на липаза STCAE от степен 3 или 4 се проявяват при 11% и при 9% от пациентите в групата на сорафениб, съответно, при проучване 1 (RCC) и проучване 3 (HCC), в сравнение със 7% и 9% от пациентите в групата на плацебо. Повишени стойности на амилазата STCAE степен 3 или 4 се проявяват при 1% и 2% от пациентите в групата на сорафениб, съответно в проучване 1 и проучване 3, в сравнение с 3% от пациентите във всяка плацебо група. Клиничен панкреатит е докладван при двама от 451 пациенти, лекувани със сорафениб (STCAE степен 4) в проучване 1, при 1 от 297 пациенти лекувани със сорафениб в проучване 3 (STCAE степен 2) и при един от 451 пациенти (STCAE степен 2) в групата на плацебо от проучване 1.

Хипофосфатемията е много честа лабораторна находка, наблюдавана при 45% и 35% от лекуваните със сорафениб пациенти в сравнение със съответно 12% и 11% от пациентите в групата на плацебо в проучване 1 и проучване 3. Хипофосфатемия STCAE степен 3 (1-2 mg/dl) в проучване 1 се е проявила при 13% от пациентите, лекувани със сорафениб и при 3% от пациентите в групата на плацебо, а в проучване 3 при 11% от пациентите лекувани със сорафениб и 2% от пациентите в плацебо групата. Няма случаи на хипофосфатемия STCAE степен 4 (<1 mg/dl), съобщени в групата на сорафениб или групата на плацебо в проучване 1, а



1 случай е наблюдаван в плацебо групата на проучване 3. Етиологията на хипофосфатемията, свързана със сорафениб не е известна.

При СТСАЕ степен 3 или 4 са наблюдавани отклонения в лабораторните показатели при 5% от пациентите, лекувани със сорафениб, включително лимфопения и неутропения.

Хипокалциемия е докладвана при 12% и 26,5% от пациентите, лекувани със сорафениб, сравнено със 7,5% и 14,8% от пациентите на плацебо, съответно в проучване 1 и проучване 3. Мнозинството докладвани случаи на хипокалциемия са нисък клас (СТСАЕ степен 1 и 2). Хипокалциемия СТСАЕ степен 3 (6,0-7,0 mg/dl) се наблюдава при 1,1% и 1,8% от пациентите, лекувани със сорафениб и при 0,2% и 1,1% от пациентите в групата на плацебо, а хипокалциемия СТСАЕ степен 4 (< 6,0 mg/dl) се наблюдава при 1,1% и 0,4% от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,5% и 0% от пациентите в групата на плацебо, съответно в проучване 1 и 3. Етиологията на хипокалциемията, свързана със сорафениб, не е известна.

При проучвания 1 и 3 се наблюдава понижаване на калия при 5,4% и 9,5% от пациентите на лечение със сорафениб в сравнение със съответно 0,7% и 5,9% от пациентите на плацебо. Повечето от съобщаваните случаи на хипокалиемия са с ниска степен (СТСАЕ степен 1). При тези проучвания хипокалиемия СТСАЕ степен 3 се развива при 1,1% и 0,4% от пациентите на лечение със сорафениб и при 0,2% и 0,7% от пациентите в групата на плацебо. Няма съобщения за хипокалиемия СТСАЕ степен 4.

Отклонения в лабораторните показатели при пациенти с DTC (проучване 5)

За хипокалциемия се съобщава при 35,7% от пациентите на лечение със сорафениб в сравнение с 11,0% от пациентите на плацебо. Повечето от съобщенията за хипокалциемия са за нискостепенна такава. Хипокалциемия степен 3 по СТСАЕ се е развила при 6,8% от пациентите, лекувани със сорафениб и при 1,9% от пациентите в групата на плацебо, а хипокалциемия степен 4 по СТСАЕ се е развила при 3,4% от пациентите, лекувани със сорафениб и при 1,0% от пациентите на плацебо.

Други клинично значими отклонения в лабораторните показатели, наблюдавани в проучване 5 са показани в таблица 2.

Таблица 2: Свързани с лечението отклонения в лабораторните показатели, съобщавани при пациенти с DTC (проучване 5) през двойносляпата фаза

| Лабораторен параметър, (в % от изследваните проби) | Сорафениб N=207 | | | Плацебо N=209 | | |
|--|-----------------|-----------|-----------|-----------------|-----------|-----------|
| | Всички степени* | Степен 3* | Степен 4* | Всички степени* | Степен 3* | Степен 4* |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | | | | | |
| Анемия | 30,9 | 0,5 | 0 | 23,4 | 0,5 | 0 |
| Тромбоцитопения | 18,4 | 0 | 0 | 9,6 | 0 | 0 |
| Неутропения | 19,8 | 0,5 | 0,5 | 12 | 0 | 0 |
| Лимфопения | 42 | 9,7 | 0,5 | 25,8 | 5,3 | 0 |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | | | | | |
| Хипокалиемия | 17,9 | 1,9 | 0 | 2,4 | 0 | 0 |
| Хипофосфатемия** | 19,3 | 12,6 | 0 | 2,4 | 1,4 | 0 |
| Хепатобилиарни нарушения | | | | | | |
| Повишен билирубин | 8,7 | 0 | 0 | 4,8 | 0 | 0 |
| Повишена ALT | 58,9 | 3,4 | 1,0 | 24,4 | 0 | 0 |
| Повишена AST | 53,6 | 1,0 | 1,0 | 14,8 | 0 | 0 |



| Изследвания | | | | | | |
|------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Повишена амилаза | 12,6 | 2,4 | 1,4 | 6,2 | 0 | 1,0 |
| Повишена липаза | 11,1 | 2,4 | 0 | 2,9 | 0,5 | 0 |

* Общи терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE), Версия 3.0

** Не е известна етиологията на свързаната със сорафениб хипофосфатемия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозирането на сорафениб. Най-високата доза сорафениб, проучвана клинично е 800 mg, два пъти дневно. Нежеланите реакции, наблюдавани при тази доза са били предимно диария и дерматологични прояви. В случай на подозирано предозиране, употребата на сорафениб трябва да се прекрати и да се започне поддържащо лечение, когато е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX02.

Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който проявява антипролиферативни и антиангиогенни свойства *in vitro* и *in vivo*.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

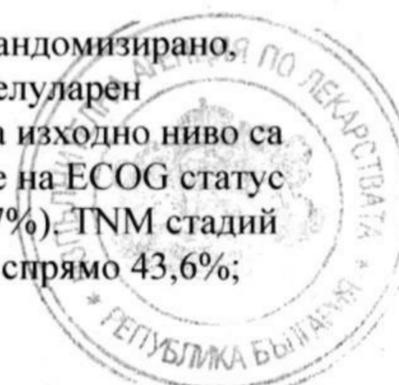
Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който намалява пролиферацията на туморни клетки *in vitro*. Сорафениб инхибира туморния растеж на широк спектър човешки туморни присадки в мишки с отстранен тимус, придружени от редуция на туморната ангиогенеза. Сорафениб инхибира активността на таргетите, присъстващи в туморната клетка (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT и FLT-3) и в туморните съдове (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). RAF-киназите са серин/треонинкинази, докато c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β са рецептор тирозинкинази.

Клинична ефикасност

Клиничната безопасност и ефикасност на сорафениб са проучени при пациенти с хепатоцелуларен карцином (HCC), при пациенти с авансирал бъбречно-клетъчен карцином (RCC) и при пациенти с диференциран карцином на щитовидната жлеза (DTC).

Хепатоцелуларен карцином

Проучване 3 (проучване 100554) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване при 602 пациенти с хепатоцелуларен карцином. Демографските показатели и характеристиките на заболяването на изходно ниво са били сравними между групата на сорафениб и плацебо групата по отношение на ECOG статус (статус 0: 54% спрямо 54%; статус 1: 38% спрямо 39%; статус 2: 8% спрямо 7%). TNM стадий (стадий I: <1% спрямо <1%; стадий II: 10,4% спрямо 8,3%; стадий III: 37,8 % спрямо 43,6%;



стадий IV: 50,8% спрямо 46,9%) и BCLC стадий (стадий B: 18,1% спрямо 16,8%; стадий C: 81,6% спрямо 83,2%; стадий D: <1% спрямо 0 %).

Проучването е спряно, след като планиран междинен анализ на OS е преминал предварително определената граница на ефикасност. Този анализ на OS показва статистически значимо предимство на сорафениб спрямо плацебо за OS (HR: 0,69, p=0,00058, вж. таблица 3).

Има ограничени данни от това проучване при пациенти с чернодробно увреждане Child Pugh B и е включен само един пациент с Child Pugh C.

Таблица 3: Резултати за ефикасност от проучване 3 (проучване 100554) при хепатоцелуларен карцином

| Параметри на ефикасност | Сорафениб (N=299) | Плацебо (N=303) | P-стойност | HR (95% CI) |
|--|----------------------|----------------------|------------|----------------------|
| Обща преживяемост (OS) [медиана, седмици (95% CI)] | 46,3 (40,9, 57,9) | 34,4 (29,4, 39,4) | 0,00058* | 0,69 (0,55, 0,87) |
| Време до прогресия (TTP) [медиана, седмици (95% CI)]** | 24,0 (18,0, 30,0) | 12,3 (11,7, 17,1) | 0,000007 | 0,58 (0,45, 0,74) |

CI= доверителен интервал, HR= коефициент на риск (сорафениб спрямо плацебо)

* статистически значимо като p-стойността е под предварително определената O'Brien Fleming гранична стойност от 0,0077

** независим радиологичен преглед

Второ международно, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III (проучване 4, 11849) оценява клиничната полза от сорафениб при 226 пациенти с напреднал хепатоцелуларен карцином. Това проучване, проведено в Китай, Корея и Тайван потвърждава резултатите от проучване 3 по отношение на благоприятното съотношение полза-риск на сорафениб (HR (OS): 0,68, p=0,01414).

В предварително определените стратификационни фактори (ECOG статус, наличие или отсъствие на макроскопска съдова инвазия и/или разпространение на тумора извън черния дроб) както на проучване 3, така и на проучване 4, HR представя значително по-добри резултати на сорафениб спрямо плацебо. Експлораторните анализи на подгрупите показват по-слабо изразен ефект от лечението при пациенти с отдалечени метастази в изходното ниво на заболяването.

Бъбречноклетъчен карцином

Безопасността и ефикасността на сорафениб при лечението на авансирал бъбречноклетъчен карцином (RCC) са проучвани в две клинични проучвания:

Проучване 1 (проучване 11213) е фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с 903 пациенти. Включени са само пациентите със светлоклетъчен карцином на бъбрека и с нисък и междинен риск MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Първичните крайни точки са обща преживяемост и преживяемост без прогресия (PFS).

Приблизително половината от пациентите имат ECOG статус 0 и половината от пациентите са били в ниска MSKCC прогностична група.

PFS е оценен чрез заслепен независим радиологичен преглед, като са използвани критерии по RECIST. PFS анализ е проведен на 342 събития при 769 пациенти. Медианата на PFS е 167 дни при пациентите, рандомизирани на сорафениб, в сравнение до 84 дни при пациентите на плацебо (HR=0,44; 95% CI: 0,35-0,55; p<0,000001). Възрастта, MSKCC прогностичната група, ECOG PS и предходната терапия не се отразяват върху ефекта от лечението.

Междинен анализ (втори междинен анализ) за обща преживяемост е проведен при 367 смъртни случаи от 903 пациенти. Номиналната алфа стойност за този анализ е била 0,0094. Медианата



на преживяемостта е 19,3 месеца при пациенти, рандомизирани на сорафениб, в сравнение с 15,9 месеца при пациентите на плацебо (HR=0,77; 95% CI: 0,63-0,95; p<0,015). По време на този анализ около 200 пациенти от плацебо групата са преминали към групата на сорафениб.

Проучване 2 е проучване фаза II, с прекъсване при пациенти с метастатични малигнени заболявания, включително RCC. Пациентите със стабилно заболяване на лечение със сорафениб са рандомизирани на плацебо или продължават лечението с сорафениб. Преживяемостта без прогресия при пациенти с RCC е била значително по-продължителна в групата на сорафениб (163 дни), отколкото в плацебо групата (41 дни) (p=0,0001, HR=0,29).

Диференциран карцином на щитовидната жлеза (DTC)

Проучване 5 (проучване 14295) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 417 пациенти с локално напреднал или метастатичен DTC, рефрактерен на радиоактивен йод. Преживяемостта без прогресия (PFS), оценена чрез заслепена независима радиологична оценка на база критериите RECIST е първичната крайна точка на проучването. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост (OS), скорост на отговора на тумора и продължителността на отговора. След прогресия е било позволено пациентите да получават отворено сорафениб.

Пациентите са били включени в проучването, ако са имали прогресия в рамките на 14 месеца от включването и са имали DTC, рефрактерен на радиоактивен йод (РАЙ). Рефрактерен на РАЙ DTC се дефинира като наличие на лезия, която не каптира йод при РАЙ-скан, или получаваща кумулативна РАЙ $\geq 22,2$ GBq, или показващ прогресия след лечение с РАЙ в рамките на 16 месеца от включването в проучването или след два курса на лечение с РАЙ в рамките на 16 месеца.

Исходните демографски и пациентски характеристики са били добре балансирани за двете терапевтични групи. Метастази са били налични в белите дробове при 86%, в лимфни възли при 51% и в костите при 27% от пациентите. Медианата на приложената кумулативна доза радиоактивен йод преди включването в проучването е била приблизително 14,8 GBq. Повечето от пациентите са били с папиларен карцином (56,8%), последван от фоликуларен (25,4%) и слабо диференциран карцином (9,6%).

Медианата на времето на PFS е била 10,8 месеца в групата със сорафениб, в сравнение с 5,8 месеца в групата с плацебо. (HR = 0,587; 95% доверителен интервал (CI): 0,454; 0,758; едностранно p <0,0001). Ефектът на сорафениб върху PFS е бил стабилен независимо от географското разположение, възраст над или под 60 години, пол, хистологичен подтип, и присъствие или отсъствие на костни метастази.

В общия анализ на преживяемостта, проведен 9 месеца след преустановяване събирането на данни за финален анализ на PFS, не се установява статически значима разлика в общата преживяемост между групите на различно лечение (HR=0,884; 95% CI: 0,633; 1,236, едностранно p-стойност 0,236). При рамото на сорафениб не е достигната медианата на OS, докато при плацебо рамото е 36,5 месеца. Сто петдесет и седем (75%) от пациентите, рандомизирани да получават плацебо и 61 от пациенти (30%), рандомизирани да получават сорафениб, са получавали отворено сорафениб.

Средната продължителност на лечението в двойнослепия период е била 46 седмици (интервал 0,3-135) при пациентите, приемащи сорафениб, и 28 седмици (интервал 1,7-132) при пациентите, приемащи плацебо.

Не е наблюдаван пълен отговор (CR) съгласно RECIST. Общата честота на отговор (CR + частичен отговор (PR) на едно независимо радиологично оценяване е било по-високо в групата на лечение със сорафениб (24 пациенти, 12,2%), в сравнение с групата на плацебо (1 пациент, 0,5%), едностранно p<0,0001. Медианата на продължителността на отговора е 309 дни (95% CI: 226-505 дни) при пациентите на лечение със сорафениб, които са имали PR.



Един post-hoc анализ на подгрупите в зависимост от максималния размер на тумора показва ефект от лечението по отношение на PFS в полза на сорафениб спрямо плацебо за пациенти с максимален размер на тумора от 1,5 cm или по-голям (HR 0,54 (95%CI:0,41 - 0,71)), докато при пациентите с максимален размер на тумора под 1,5 cm се съобщава за числено по-слаб ефект (HR 0,87 (0,40-1,89)).

Един post-hoc анализ на подгрупите в зависимост от симптомите на тироиден карцином в началото на лечението, показва ефект от лечението по отношение на PFS в полза на сорафениб спрямо плацебо, както при симптоматични, така и при асимптоматични пациенти. HR на преживяемост без прогресия е 0,39 (95% CI: 0,21 - 0,72) при пациенти със симптоми в началото на лечението и 0,60 (95% CI:0,45 - 0,81) при пациенти без симптоми в началото на лечението.

Удължаване на QT интервала

В клинично фармакологично изпитване са документирани измерванията на QT/QTc при 31 пациенти на изходно ниво (преди лечение) и след лечението. След един 28-дневен цикъл на лечение, по време на максимална концентрация на сорафениб, QTcB е удължен с 4 ± 19 msec, а QTcF с 9 ± 18 msec в сравнение с изходно ниво на плацебо лечението. По време на ЕКГ мониторинга след лечението нито един участник не показва QTcB или QTcF >500 msec (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията във всички подгрупи на педиатричната популация при бъбречен карцином и карцином на бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, медуларен бъбречен карцином и рабдоиден тумор на бъбреците) и чернодробен карцином и карцином на интрахепаталните жлъчни пътища (с изключение на хепатобластом) и диференциран карцином на щитовидната жлеза (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След приложение на сорафениб таблетки, средната относителна бионаличност е 38-49%, когато се сравнява с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност не е известна. След перорално приложение, сорафениб достига максимални плазмени концентрации приблизително до 3 часа. Когато се прилага след консумация на храна с богато съдържание на мазнини, абсорбцията на сорафениб е редуцирана с 30% в сравнение с приложението на гладно.

Средните C_{max} и AUC се повишават по-слабо от пропорционалното при дози по-високи от 400 mg, прилагани два пъти дневно. Свързването на сорафениб с пламените протеини е 99,5 % *in vitro*.

Многократното приложение на сорафениб за 7 дни води до 2,5 до 7-кратно кумулиране в сравнение с приложение на еднократна доза. Равновесни плазмени концентрации на сорафениб се постигат до 7 дни, с максимално до минимално отношение на средните концентрации по-малко от 2.

Равновесните концентрации на сорафениб, приложен в доза 400mg два пъти дневно, са оценени при пациенти с DTC, RCC и HCC. Най-висока средна концентрация се наблюдава при пациенти с DTC (приблизително два пъти по-висока от тази, наблюдавана при пациенти с RCC и HCC), въпреки че при всички видове тумори вариабилността е била висока. Причината за повишената концентрация при пациенти с DTC не е известна.



Биотрансформация и елиминиране

Елиминационният полуживот на сорафениб е приблизително 25-48 часа. Сорафениб се метаболизира предимно в черния дроб и е подложен на окислителен метаболизъм, медиран посредством цитохром CYP 3A4, както и на глюкурониране, посредством UGT1A9. Конюгатите на сорафениб могат да бъдат разцепени в стомашно-чревния тракт от активността на бактериална глюкуронидаза, позволяваща реабсорбцията на неконюгираното активно вещество. Доказано е, че едновременното прилагане на неомисин пречи на този процес, намалявайки средната бионаличност на сорафениб с 54%.

Количеството на сорафениб е приблизително 70-85% от циркулиращи вещества, анализирани в плазмата при стационарно състояние. Идентифицирани са осем метаболита на сорафениб, пет от които се откриват в плазмата. Главният циркулиращ метаболит на сорафениб в плазмата - пиридин N-оксид, показва *in vitro* активност, подобна на тази на сорафениб. Този метаболит представлява приблизително 9-16% от циркулиращите вещества в стационарно състояние.

След перорално приложение на доза от 100 mg разтвор на сорафениб, 96% от дозата се възстановява в рамките на 14 дни, като 77% от дозата се екскретира чрез фецеса и 19% се екскретира в урината като глюкуронирани метаболити. Непромененият сорафениб, който представлява 51% от дозата, е установен в изпражненията и не се установява в урината, което показва, че жлъчната екскреция на непромененото активно вещество може да допринесе за елиминирането на сорафениб.

Фармакокинетика при специални популации

Анализът на демографските данни показва, че няма връзка между фармакокинетиката и възрастта (до 65 годишна възраст), пола или телесното тегло.

Педиатрична популация

Не са проведени проучвания върху фармакокинетиката на сорафениб при педиатрични пациенти.

Раса

Няма клинично значими различия във фармакокинетиките между кавказка и азиатска популация.

Бъбречно увреждане

В 4 клинични проучвания фаза I, стационарната експозиция на сорафениб е подобна при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане в сравнение с експозицията при пациенти с нормална бъбречна функция. При клинично фармакологично проучване (еднократна доза от 400 mg сорафениб) не се наблюдава връзка между експозицията на сорафениб и бъбречната функция при лица с нормална бъбречна функция, леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма данни при пациентите, които се нуждаят от диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с хепатоцелуларен карцином (НСС) с Child-Pugh A или B (леко до умерено) чернодробно увреждане стойностите на експозицията са сравними и са в границите на експозициите, наблюдавани при пациенти без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката (PK) на сорафениб при пациенти с Child-Pugh A или B без НСС е подобна на PK при здрави доброволци. Няма данни при пациенти с Child-Pugh C (тежко) чернодробно увреждане. Сорафениб се елиминира предимно чрез черния дроб и експозицията може да бъде повишена при тази група пациенти.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на сорафениб е оценен при мишки, плъхове, кучета и зайци.

Проучванията за токсичност след многократно приложение разкриват промени (дегенерационни и регенерационни) в различни органи при експозиция по-ниска от очакваната (въз основа на сравняване на AUC).

След многократно приложение при млади и подрастващи кучета са наблюдавани ефекти върху костите и зъбите при експозиция под клиничната експозиция. Промените се състоят във неправилно уплътняване на феморалната растежна плочка, хипоцелуларен костен мозък, непосредствено до увредената растежна плочка и увреждане на състава на дентина. Подобни ефекти не са наблюдавани при възрастни кучета.

Проведена е стандартна програма от проучвания върху генотоксичността и са получени положителни резултати, като повишаване на честотата на структурни хромозомни аберации при *in vitro* клетъчна линия от бозайник (яйчник от китайски хамстер) за кластогенност при присъствието на метаболитно активиране. Сорафениб не е генотоксичен в тест на Ames или в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Един междинен продукт от производствения процес, който присъства в крайната активна субстанция (< 0,15%) е бил положителен за мутагенност в *in vitro* бактериално клетъчно изследване (Ames test). Освен това, партидата сорафениб, изследвана със стандартен генотоксичен тест, включва 0,34% PAPE.

При 2-годишно проучване за канцерогенност при мишки е имало случаи на аденокарцином на дебелото черво, свързани с тежка хиперплазия и възпаление, а при 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове е имало случаи на аденом на островните клетки на панкреаса. Системните експозиции, постигнати и в двете проучвания за канцерогенност, са под клиничните експозиции при хора при препоръчителната доза. Наблюдаваните случаи са малко на брой и клиничното значение на тези находки е неизвестно.

Не са проведени специфични проучвания със сорафениб при животни, за да се оцени ефектът върху фертилитета. Нежелан ефект върху мъжкия и женски фертилитет може да се очаква, тъй като при проучвания за хронична токсичност са установени промени в репродуктивните органи на животните от двата пола, при дозировка по-ниска от клиничната доза (въз основа на AUC). Типичните промени се състоят от симптоми на дегенерация и забавяне на развитието на тестисите, епидидима, простата и семенните каналчета на плъхове. Женските плъхове показват централна некроза на корпус лутеум и спиране на развитието на фоликулите на яйчниците. Кучетата показват тубулна дегенерация на тестисите и олигоспермия.

Сорафениб е ембриотоксичен и тератогенен, когато се прилага на плъхове и зайци с експозиция на дози, по-ниски от клиничните. Наблюдаваните ефекти включват намаляване телесното тегло на майката и плода, повишена честота на резорбция на зародиша и повишен брой на външни и органични малформации.

Проучванията за оценка на риска за околната среда показват, че сорафениб този път има потенциал да бъде устойчив, биокумулиращ и токсичен за околната среда. Информация относно оценка на риска за околната среда е налична в EPAR за този лекарствен продукт (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза

Натриев лаурилсулфат

Кроскармелоза натрий

Хипромелоза



Магнезиев стеарат [растителен]

Обвивка на таблетката

Хипромелоза

Макрогол

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Лекарственият продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Aclar/PVC-Al блистери и OPA/Al/PVC-Al блистери.

Видове опаковки: 28, 30, 56 и 112 филмирани таблетки в блистери или 112 x 1 филмирани таблетки в едnodозови, перфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт би могъл да представлява потенциален риск за околната среда. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20190075

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12.04.2019
Дата на последно подновяване: 10.05.2024



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

