

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sorafenib Bluefish 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller sorafenibtosylat motsvarande 200 mg sorafenib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Röd, rund, bikonvex filmdragerad tablett med en nominell diameter på 11,1 mm, märkt med "S" på ena sidan och slät på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levercellscancer

Sorafenib Bluefish är avsett för behandling av patienter med levercellscancer (se avsnitt 5.1).

Njurcellscancer

Sorafenib Bluefish är avsett för behandling av patienter med avancerad njurcellscancer som sviktat på tidigare interferon-alfa- eller interleukin-2-baserad behandling eller som ej anses lämpliga för sådan behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Sorafenib Bluefish ska ske under överinseende av läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Till vuxna är den rekommenderade dosen Sorafenib Bluefish 400 mg (två tabletter à 200 mg) två gånger dagligen (motsvarar en dos på sammanlagt 800 mg dagligen).

Behandlingen ska fortsätta så länge klinisk nytta erhålls eller tills oacceptabla biverkningar uppträder.

Dosjustering

Misstänkta biverkningar kan kräva tillfälligt avbrott i behandlingen och/eller dosreduktion.

När dosreduktion är nödvändig under behandling av levercellscancer (HCC) eller avancerad njurcellscancer (RCC) ska dosen Sorafenib Bluefish minskas till två tabletter à 200 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sorafenib Bluefish för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre (patienter över 65 år).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt, måttligt till svårt nedsatt njurfunktion. Inga data finns tillgängliga för dialyskrävande patienter (se avsnitt 5.2).

Kontroll av vätske- och elektrolytbalansen rekommenderas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Inga data finns tillgängliga för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

Sorafenib bör tas på fastande mage eller med en måltid med lågt eller måttligt fettinnehåll. Vid en måltid med högt fettinnehåll ska sorafenibtabletterna tas åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltiden. Tabletterna ska sväljas tillsammans med ett glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dermatologisk toxicitet

Hand-fot-hudreaktion (palmar-plantar erytrodysestesi) och hudutslag är de vanligaste biverkningarna med sorafenib. Hudutslag och hand-fot-hudreaktionen är oftast av CTC (Common Toxicity Criteria) grad 1 och 2 och uppträder vanligen under sorafenib-behandlingens första sex veckor. Behandling av dermatologisk toxicitet kan inkludera topikal behandling för att lindra symtomen, tillfälligt uppehåll i behandlingen med och/eller dosjustering av sorafenib, eller i allvarliga eller bestående fall avbrytande av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Hypertension

Ett ökat antal fall av arteriell hypertension har observerats bland sorafenib-behandlade patienter. Hypertensionen var oftast mild till måttlig, uppträdde tidigt under behandlingen och svarade på behandling med antihypertensiv standardterapi. Blodtrycket ska mätas regelbundet och ska vid behov behandlas i linje med medicinsk praxis. Vid fall av allvarlig eller bestående förhöjning av blodtrycket eller vid hypertensiv kris, trots insättande av antihypertensiv terapi, ska avbrytande av sorafenib-behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

Aneurysmer och arteriella dissektioner

Användningen av VEGF-hämmare till patienter med eller utan hypertoni kan främja bildningen av aneurysmer och/eller arteriella dissektioner. Denna risk ska noga övervägas innan Sorafenib Bluefish sätts in hos patienter med riskfaktorer såsom hypertoni eller tidigare aneurysm.

Hypoglykemi

Under behandling med sorafenib har sänkning av blodglukos rapporterats. I vissa fall har sjukhusvård varit nödvändig på grund av medvetslöshet. Vid symtomatisk hypoglykemi bör sorafenib tillfälligt sättas ut. Blodglukosnivåerna hos diabetespatienter bör kontrolleras regelbundet för att bedöma om doseringen av antidiabetika behöver justeras.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Fall av TLS, vissa med dödlig utgång, har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som behandlats med sorafenib. Riskfaktorer för TLS omfattar hög tumörbörda, redan befintlig kronisk njurinsufficiens, oliguri, uttorkning, hypotoni och sur urin. Dessa patienter ska noga övervakas och genast behandlas såsom kliniskt indicerat, och profylaktisk hydrering ska övervägas.

Blödning

En ökad risk för blödning kan uppstå i samband med sorafenib-behandling. Om en blödningsepisod kräver läkarvård, rekommenderas att överväga att avsluta sorafenib-behandlingen (se avsnitt 4.8).

Hjärtischemi och/eller infarkt

I en randomiserad, placebo-kontrollerad, dubbel-blind studie (studie 1, se avsnitt 5.1) var förekomsten av hjärtischemi/infarkt under behandlingsperioden högre i sorafenib-gruppen (4,9 %) jämfört med placebogruppen (0,4 %). I studie 3 (se avsnitt 5.1) uppstod under behandlingsperioden hjärtischemi/infarkt för 2,7 % av sorafenib-behandlade patienter jämfört med 1,3 % i placebogruppen. Patienter med instabil hjärt-kärlsjukdom eller en nyligen genomgången hjärtinfarkt var exkluderade från dessa studier. Tillfälligt eller permanent avbrytande av behandlingen med sorafenib ska övervägas för patienter som utvecklar hjärtischemi och/eller infarkt (se avsnitt 4.8).

QT-förlängning

Sorafenib har visat sig förlänga QT/QTc-intervallet (se avsnitt 5.1), vilket kan leda till en ökad risk av ventrikulär arytmi. Använd sorafenib med försiktighet hos patienter som har, eller kan utveckla förlängning av QTc, såsom patienter med medfödd lång QT-syndrom, patienter som fått en hög kumulativ dos av antracyklinterapi, patienter som tar vissa antiarytmiska läkemedel eller andra läkemedel som kan leda till QT-förlängning, och läkemedel som ger upphov till elektrolytstörningar såsom hypokalemi, hypokalcemi, eller hypomagnesemi. Vid användning av sorafenib hos dessa patienter, bör periodisk övervakning med elektrokardiografi och kontroll av elektrolyter (magnesium, kalium, kalcium) övervägas.

Gastrointestinal perforation

Gastrointestinal perforation är en mindre vanlig biverkan och har rapporterats för färre än 1% av patienterna som behandlats med sorafenib. I vissa fall var detta inte relaterat till en synbar intraabdominell tumör. Behandling med sorafenib ska avbrytas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med svår leverfunktionsstörning (Child-Pugh C). Eftersom sorafenib till största delen elimineras via levern kan exponeringen vara förhöjd hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Samtidig warfarinbehandling

Blödning eller stegring i International Normalized Ratio (INR) har rapporterats för enstaka patienter som tar warfarin under samtidig behandling med sorafenib. Patienter som samtidigt tar warfarin eller fenpropakumon ska följas regelbundet med avseende på förändringar i protrombintid, INR eller blödningshändelser (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Sårläkningskomplikationer

Formella studier som visar sorafenibs effekt på sårläkning har ej genomförts. Tillfälligt avbrytande av behandlingen rekommenderas av försiktighetsskäl för patienter som ska genomgå större kirurgiska ingrepp. Det föreligger begränsad klinisk erfarenhet rörande tidsramen för återinsättande av terapin efter större kirurgiska ingrepp. Därför ska beslutet att återuppta behandlingen med sorafenib efter ett större kirurgiskt ingrepp baseras på en klinisk bedömning att sårläkning är adekvat.

Äldre

Fall av njursvikt har rapporterats. Monitorering av njurfunktionen ska övervägas.

Läkemedelsinteraktioner

Försiktighet bör iakttas när sorafenib administreras tillsammans med läkemedel som huvudsakligen metaboliseras/elimineras genom UGT1A1 (t ex irinotekan) eller UGT1A9-systemet (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttas när sorafenib administreras samtidigt med docetaxel (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med neomycin eller andra antibiotika som orsakar stora ekologiska störningar på mikrofloran i mage och tarm kan leda till att sorafenibs biotillgänglighet minskar (se avsnitt 4.5). Risken för lägre plasmakoncentration av sorafenib ska beaktas innan en antibiotikabehandling påbörjas.

Högre dödlighet har rapporterats hos patienter som har skivepitelcancer i lungorna och som behandlas med sorafenib i kombination med platinabaserad kemoterapi. I två randomiserade studier med patienter med icke-småcellig lungcancer, i subgruppen patienter med skivepitelcancer som behandlats med sorafenib som tilläggsbehandling till paklitaxel/karboplatin, var hasardkvoten (Hazard Ratio, HR) för total överlevnad 1,81 (95% CI 1,19;2,74) och som tilläggsbehandling till gemcitabin/cisplatin 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Ingen enskild dödsorsak dominerade, men en högre incidens av lungsvikt, blödningar och infektioner observerades hos patienter som behandlades med sorafenib som tilläggsbehandling till platinabaserad kemoterapi.

Njurcellscancer

Högriskpatienter, enligt MSKCCs (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) metod för att bedöma prognos, inkluderades inte i fas III-studien för njurcellscancer (se studie 1 i avsnitt 5.1) och nytta-risk för dessa patienter har inte utvärderats.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inducerare av metabola enzym

Administrering av rifampicin under 5 dagar före administrering av en engångsdos med sorafenib, resulterade i en genomsnittlig minskning av sorafenibs AUC med 37 %. Andra inducerare av CYP3A4-aktivitet och/eller glukuronidering (t ex Johannesört [*Hypericum perforatum*], fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och dexametason) kan också öka metabolismen av sorafenib och därigenom minska koncentrationen av sorafenib.

CYP3A4-inhibitorer

Ketokonazol, en potent hämmare av CYP3A4, givet en gång dagligen under 7 dagar till friska manliga frivilliga förändrade inte genomsnittlig AUC efter en engångsdos på 50 mg sorafenib. Dessa data indikerar att en klinisk farmakokinetisk interaktion mellan sorafenib och CYP3A4-inhibitorer ej föreligger.

CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9-substrat

Sorafenib hämmade CYP2B6, CYP2C8 och CYP2C9 *in vitro* med likartad styrka. I kliniska farmakokinetiska studier där sorafenib 400 mg 2 gånger dagligen gavs samtidigt med cyklofosamid, ett CYP2B6-substrat, eller paklitaxel, ett CYP2C8-substrat, resulterade inte i någon klinisk relevant hämning. Dessa data tyder på att sorafenib vid den rekommenderade dosen 400 mg 2 gånger dagligen inte är en hämmare av CYP2B6 eller CYP2C8 *in vivo*. Dessutom resulterade samtidig behandling med sorafenib och warfarin, ett CYP2C9-substrat, inte i förändringar i det genomsnittliga värdet av PT-INR jämfört med placebo. Följaktligen är också risken för en klinisk relevant hämning av CYP2C9 *in vivo* med sorafenib låg. Patienter som tar warfarin eller fenpropionon ska dock kontrollera INR-värdena regelbundet (se avsnitt 4.4).

CYP 3A4, CYP2D6 och CYP2C19-substrat

Samtidig administrering av sorafenib och midazolam, dextrometorfan eller omeprazol, vilka är substrat för cytokrom CYP3A4, CYP2D6 respektive CYP2C19, förändrade inte exponeringen för dessa substanser. Detta visar på att sorafenib vare sig är en hämmare eller en inducerare för dessa cytokrom-P450-isoenzymer. En klinisk farmakokinetisk interaktion mellan sorafenib och substrat för dessa enzymer är därför inte trolig.

UGT1A1 och UGT1A9-substrat

Sorafenib hämmade glukuronidering via UGT1A1 och UGT1A9 *in vitro*. Den kliniska relevansen av detta fynd är inte känt (se nedan och avsnitt 4.4).

In vitro-studier av CYP-enzyminduktion

CYP1A2- och CYP3A4-aktiviteten hos odlade humana hepatocyter vilka samtidigt behandlades med sorafenib förändrades inte, vilket indikerar att sorafenib sannolikt inte inducerar CYP1A2 och CYP3A4.

P-gp-substrat

In vitro har det visats att sorafenib hämmar transportproteinet p-glykoprotein (P-gp). Ökad plasmakoncentration av P-gp substrat som digoxin kan inte uteslutas vid samtidig sorafenibbehandling.

Kombination med andra cytostatiska läkemedel

I kliniska studier har sorafenib givits tillsammans med vanlig doseringsregim av ett flertal andra cytostatiska läkemedel, inkluderande gemcitabin, cisplatin, oxaliplatin, paklitaxel, karboplatin, kapecitabin, doxorubicin, irinotekan, docetaxel och cyklofosfamid. Sorafenib har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiken för gemcitabin, cisplatin, karboplatin, oxaliplatin eller cyklofosfamid.

Paklitaxel/karboplatin

Administrering av paklitaxel (225 mg/m²) och karboplatin (AUC = 6) med sorafenib (≤400 mg två gånger dagligen), administrerat med ett 3 dagars uppehåll i sorafenibdoseringen (två dagar före och samma dag som administrering av paklitaxel/karboplatin), gav ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för paklitaxel.

Samtidig administrering av paklitaxel (225 mg/m², en gång var tredje vecka) och karboplatin (AUC = 6) med sorafenib (400 mg två gånger dagligen, utan uppehåll i sorafenibdoseringen) gav en 47 % ökning av sorafenib-exponering, en 29 % ökning av paklitaxelexponering och en 50 % ökning av 6-OH-paklitaxelexponering. Farmakokinetiken för karboplatin var oförändrad.

Dessa data indikerar att en dosjustering inte är nödvändig när paklitaxel och karboplatin administreras samtidigt som sorafenib med ett tre dagars uppehåll i sorafenibdoseringen (två dagar före och samma dag som administrering av paklitaxel/karboplatin). Den kliniska betydelsen av ökningen av sorafenib- och paklitaxelexponeringen, när det ges samtidigt som sorafenib utan doseringsuppehåll är okänd.

Kapecitabin

Samtidig administrering av kapecitabin (750-1050 mg/m² två gånger dagligen, dag 1-14 var 21 dag) och sorafenib (200 eller 400 mg två gånger dagligen, kontinuerlig administrering utan avbrott) resulterade inte i någon signifikant ändring av sorafenibexponering, men en 15-50 % ökning i kapecitabinexponering och en 52 % ökning i 5-FUexponering. Den kliniska betydelsen av dessa små till måttliga öknings av kapecitabin- och 5-FUexponering när det administreras samtidigt med sorafenib är okänd.

Doxorubicin/irinotekan

Samtidig behandling med sorafenib och doxorubicin resulterade i en 21 %-ig ökning av AUC för doxorubicin. Sorafenib givet samtidigt med irinotekan, vars aktiva metabolit SN-38 metaboliseras via UGT1A1-systemet, ökade AUC med 67 - 120 % för SN-38 och med 26 - 42 % för irinotekan. Dessa datas signifikans är ej känd (se avsnitt 4.4).

Docetaxel

Samtidig administrering av docetaxel (75 eller 100 mg/m² en gång var 21:a dag) och sorafenib (200 mg 2 gånger dagligen eller 400 mg 2 gånger dagligen, från dag 2 till dag 19 i en 21-dagars cykel med 3 dagars dosuppehåll kring docetaxeladministrering) resulterade i en ökning av docetaxels AUC och C_{max} med 36 - 80 % respektive 16 - 32 %. Försiktighet ska iakttas när sorafenib ges samtidigt med docetaxel (se avsnitt 4.4).

Kombination med andra medel

Neomycin

Samtidig administrering med neomycin, ett icke-systemiskt antimikrobiellt medel som används vid eradikering av bakteriefloran i mage och tarm, påverkar den enterohepatiska recirkulationen av sorafenib (se avsnitt 5.2, Metabolism och elimination). Detta resulterar i en lägre sorafenibexponering. Hos friska frivilliga som behandlades med neomycin under 5 dagar sänktes den genomsnittliga sorafenib exponeringen med 54 %. Effekten av andra antibiotika har inte studerats men är sannolikt beroende av deras förmåga att påverka mikroorganismer med glukuronidasaktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data rörande användning av sorafenib på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet inkluderande missbildningar (se avsnitt 5.3). På råttor visades att sorafenib och dess metaboliter passerade över placenta och sorafenib förväntas orsaka fosterskador. Sorafenib ska inte användas under graviditet om det inte är alldeles nödvändigt, och endast efter noggrant övervägande av moderns behov och riskerna för fostret.

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling.

Amning

Det är inte känt om sorafenib passerar över i bröstmjolk. På djur passerade sorafenib och/eller dess metaboliter över till modersmjolk. Eftersom sorafenib kan skada barnets tillväxt och utveckling (se avsnitt 5.3), ska kvinnor inte amma under sorafenib-behandling (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Resultat från djurstudier visar att sorafenib kan sänka manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på sorafenibs effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Inget talar för att sorafenib påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De viktigaste allvarliga biverkningarna var myokardiell infarkt/ischemi, gastrointestinal perforation, läkemedelsinducerad hepatit, blödning och hypertension/hypertensiv kris.

De vanligaste biverkningarna var diarré, trötthet, håravfall, infektion, hand-fot-hudreaktion (motsvarar palmar-plantar erytrodysestesi syndrom i MedDRA) och hudutslag.

Biverkningar rapporterade i flera kliniska prövningar eller efter marknadsföring är redovisade i tabell 1, enligt organklasssystemet (MedDRA) och efter frekvens. Frekvenserna är redovisade som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Alla biverkningar rapporterade i flera kliniska prövningar eller användning efter lansering

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	infektion	follikulit			
Blodet och lymfsystemet	lymfopeni	leukopeni neutropeni anemi trombocytopeni			
Immunsystemet			överkänslighetsreaktioner (inklusive hudreaktioner och urtikaria) anafylaktisk reaktion	angioödem	
Endokrina systemet		hypotyroidism	hypertyroidism		
Metabolism och nutrition	anorexi hypofosfatemi	hypokalcemi hypokalemi hyponatremi hypoglykemi	dehydrering		
Psykiska störningar		depression			
Centrala och perifera nervsystemet		perifer sensorisk neuropati dysgeusi	reversibel posterior leukoencefalopati*		encefalopati°
Öron och balansorgan		tinnitus			
Hjärtat		kronisk hjärtsvikt* myokardiell ischemi och infarkt*		QT-förlängning	
Blodkärl	blödning (inkl. blödning i gastrointestinalkanalen*, luftvägarna* och cerebral blödning*) hypertension	blodvallningar	hypertensiv kris*		aneurysmer och arteriella dissektioner

Andningsvägar bröstkorg och mediastinum		snuva dysfoni	händelser liknande interstitiell lungsjukdom* (pneumonit, strålnings- pneumonit, akut andnöd etc.)		
Magtarmkanalen	diarré illamående kräkning förstoppning	stomatit (inkluderar torr mun och glossodyn) dyspepsi dysfagi gastroesofageal reflux	pankreatit gastrit gastrointestinal perforation*		
Lever och gallvägar			ökning av bilirubin och ikterus kolecystit kolangit	läkemedels- inducerad hepatit*	
Hud och subkutan vävnad	torr hud hudutslag alopeci hand-fot- hudreaktion** erytem klåda	keratoakantom/ skivepitelcancer i huden exfoliativ dermatit akne hudfjällning hyperkeratos	eksem erytema multiforme	"radiation recall"-dermatit Stevens- Johnsons syndrom leukocyto- klastisk vaskulit toxisk epidermal nekrolys*	
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	artralgi	myalgi, muskelspasmer		rabdomyolys	
Njurar och urinvägar		njursvikt proteinuri		nefrotiskt syndrom	
Reproduktions- organ och bröstkörtel		erektil dysfunktion	gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	trötthet smärta (inkluderar mun, buken, skelett, tumörsmärta och huvudvärk) feber	asteni influenza- liknande sjukdom slemhinneinflam- mation			

Undersökningar	viktninskning förhöjt amylas förhöjt lipas	övergående förhöjda transaminaser	övergående förhöjning av alkaliska fosfataser i blod onormalt INR- värde onormal protrombinnivå		
-----------------------	--	---	--	--	--

- * Biverkningarna kan vara livshotande eller ha dödlig utgång. Sådana biverkningar är antingen mindre vanliga eller ännu mindre frekventa än så.
- ** Hand-fot-hudreaktion motsvarar palmar-plantar erytrodysestesi syndrom i MedDRA.
- ° Fall har rapporterats efter marknadsintroduktion.

Ytterligare information om speciella biverkningar

Kronisk hjärtsvikt

I företagsfinansierade kliniska prövningar rapporterades kronisk hjärtsvikt som en biverkan hos 1,9% av de patienter som blev behandlade med sorafenib (N=2276). I studie 11213 (RCC) rapporterades biverkningar förenliga med kronisk hjärtsvikt för 1,7% av de som behandlades med sorafenib och för 0,7% för de som fick placebo. I studie 100554 (HCC) rapporterades dessa händelser för 0,99% av de sorafenib-behandlade patienterna och 1,1% för de som fick placebo.

Ytterligare information om särskilda populationer

I kliniska studier förekom vissa biverkningar som hand-fot-hudreaktion, diarré, håravfall, viktninskning, hypertension, hypokalcemi och keratoakantom/skivepitelcancer i huden med betydligt högre frekvens hos patienter med differentierad tyreoidacancer jämfört med patienter i studierna för njurcells- eller levercellscancer.

Avvikelse i laboratorieundersökningar hos patienter med HCC (studie 3) och RCC (studie 1)

Förhöjt lipas och amylas rapporterades mycket ofta. Förhöjt lipas (CTCAE Grad 3 eller 4) förekom hos 11 % och 9 % av patienterna i sorafenib-gruppen i studie 1 (njurcellscancer) respektive studie 3 (levercellscancer) jämfört med 7 % och 9 % av patienterna i placebogrupporna. Amylasförhöjning (CTCAE Grad 3 eller 4) rapporterades för 1 % och 2 % av patienterna i sorafenib-gruppen i studie 1 respektive studie 3, jämfört med 3 % för patienterna i båda placebogrupporna. I Studie 1 rapporterades klinisk pankreatit för 2 av 451 sorafenib-behandlade patienter (CTCAE Grad 4), 1 av 297 sorafenib-behandlade patienter i studie 3 (CTCAE grad 2), och 1 av 451 patienter (CTCAE Grad 2) i placebogruppen i studie 1.

Hypofosfatemi var ett mycket vanligt laboratoriefynd som noterades hos 45 % och 35 % av de sorafenib-behandlade patienterna jämfört med 12 % och 11 % av placebopatienterna i studie 1 respektive i studie 3. Hypofosfatemi (CTCAE Grad 3) (1 - 2 mg/dl) i studie 1 förekom hos 13 % av sorafenib-behandlade patienter och hos 3 % av patienterna i placebogruppen, i studie 3 hos 11 % av sorafenib-behandlade patienter och hos 2 % av patienter i placebogruppen. Inga fall av hypofosfatemi (CTCAE Grad 4) (<1 mg/dl) rapporterades för vare sig sorafenib- eller placebopatienterna i studie 1, och 1 fall i placebogruppen i studie 3. Etiologin bakom hypofosfatemi relaterad till sorafenib-behandling är inte känd.

Avvikande laboratoriefynd CTCAE Grad 3 eller 4 förekommer i ≥ 5 % av sorafenib-behandlade patienter och inkluderar lymfopeni och neutropeni.

I studie 1 och studie 3 rapporterades hypokalcemi hos respektive 12% och 26,5% av de sorafenib-behandlade patienterna jämfört med respektive 7,5% och 14,8% hos placebopatienterna. De flesta

rapporterna av hypokalcemi var av mild grad (CTCAE grad 1 och 2). I studie 1 och studie 3 förekom hypokalcemi (6,0-7,0 mg/dl) CTCAE grad 3 hos respektive 1,1% och 1,8% av de sorafenib-behandlade patienterna och respektive 0,2% och 1,1% hos patienterna i placebogrupperna, och hypokalcemi (<6,0 mg/dl) CTCAE grad 4 förekom hos respektive 1,1% och 0,4% hos sorafenib-behandlade patienter och respektive 0,5% och 0% hos patienterna i placebogrupperna. Etiologin bakom hypokalcemi relaterad till sorafenib är inte känd.

I studie 1 och 3 observerades sänkt kalium hos 5,4 % och 9,5 % av patienterna behandlade med sorafenib jämfört med 0,7 % respektive 5,9 % hos placebopatienterna. De flesta rapporterna av hypokalemi var av mild grad (CTCAE grad 1). I dessa studier inträffade hypokalemi CTCAE grad 3 hos 1,1 % och 0,4 % av patienterna behandlade med sorafenib och 0,2 % respektive 0,7 % av patienterna i placebogrupperna. Det fanns inga rapporter om hypokalemi CTCAE grad 4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av sorafenib. Den högsta dos sorafenib som studerats kliniskt är 800 mg 2 gånger dagligen. De biverkningar som sågs vid denna dos var huvudsakligen diarré och hudbiverkningar. I händelse av misstänkt överdos ska, när så krävs, administreringen av sorafenib stoppas och understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX02

Sorafenib är en multikinashämmare som har visat både antiproliferativa och antiangiogenetiska effekter *in vitro* och *in vivo*.

Verkningsmekanism och farmakodynamik

Sorafenib är en multikinashämmare som hämmar tumörcellsproliferationen *in vitro*. Sorafenib hämmar tumörtillväxten hos ett brett spektrum av human tumörvävnad implanterad hos möss utan tymus. Dessutom sker en reduktion av angiogenesen i de implanterade tumörerna. Sorafenib hämmar aktiviteten i flera målenzym förekommande i tumörceller (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT och FLT-3) och i tumörkärl (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 och PDGFR- β). RAF-kinaser är serin-treoninkinaser, medan c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 och PDGFR- β är tyrosinkinaser.

Klinisk effekt

Säkerheten och effekten av sorafenib har studerats på patienter med levercellscancer (HCC), avancerad njurcellscancer (RCC).

Levercellscancer

Studie 3 (studie 100554) var en Fas III, internationell, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie på 602 patienter med levercellscancer. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen var jämförbara mellan sorafenib och placebogrupperna med hänsyn till ECOG status (status 0: 54 % vs. 54 %; status 1: 38 % vs. 39 %; status 2: (8 % vs. 7 %), TNM stadie (stadie I: <1 % vs. < 1 %; stadie II: 10,4 % vs. 8,3 %; stadie III: 37,8 % vs. 43,6 %; stadie IV: 50,8 % vs. 46,9 %), och BCLC stadie (stadie B: 18,1 % vs. 16,8 %; stadie C: 81,6 % vs. 83,2 %; stadie D: < 1 % vs. 0 %).

Studien avbröts efter att en planerad interimanalys med avseende på total överlevnad (OS) visat effekt som överskred den fördefinierade gränsen för statistisk signifikans vid denna interimanalys. Denna överlevnadsanalys visade statistiskt signifikant fördel för sorafenib jämfört med placebo när det gällde total överlevnad (HR: 0,69, $p = 0,00058$, se tabell 3).

Det finns endast begränsat med data från denna studie för patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och endast en patient med Child-Pugh C har inkluderats.

Tabell 3: Effektergebnat från studie 3 (study 100554) vid levercellscancer

Effektmått	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-värde	HR (95% KI)
Total överlevnad (OS) [median, veckor (95% KI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Tid till Progression (TTP) [median, veckor (95% KI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

KI=Konfidensintervall, HR=Hazard ratio (hasardkvot sorafenib över placebo)

* statistiskt signifikant eftersom p-värdet var lägre än den förspecifierade O'Brien Fleming-gränsen för statistisk signifikans på 0,0077

** oberoende radiologisk undersökning

I en annan Fas III, internationell, multicenter, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie (Studie 4, 11849) utvärderades den kliniska nyttan av sorafenib hos 226 patienter med avancerad levercellscancer. Denna studie, som genomfördes i Kina, Korea och Taiwan, styrkte fynden från Studie 3 med avseende på den positiva nytta-riskprofilen för sorafenib (HR (OS): 0,68, $p=0,01414$).

I de förspecifierade stratifieringsfaktorerna (ECOG status, förekomst eller avsaknad av makroskopisk invasion av kärlen och/eller extrahepatisk tumorspridning) för både Studie 3 och 4 var den relativa risken konsekvent till sorafenibs fördel jämfört med placebo. Exploratoriska subgruppsanalyser antyder att patienter med fjärrmetastasering vid baslinjen fick mindre uttalad behandlingseffekt.

Njurcellscancer

Säkerheten och effekten av sorafenib vid behandling av avancerad njurcellscancer har undersökts i två kliniska studier.

Studie I (studie 11213) var en fas III, multicenter, randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie på 903 patienter. Bara patienter med klarcellig njurcancer och god eller intermediär prognos enligt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) inkluderades. De primära effektmått var överlevnad och progressionsfri överlevnad.

Ungefär hälften av patienterna hade funktionsstatus motsvarande ECOG 0, och hälften av patienterna hade god prognos enligt MSKCC.

Progressionsfri överlevnad utvärderades genom en blindad, oberoende radiologisk undersökning i enlighet med RECIST. Analysen av progressionsfri överlevnad utfördes efter 342 händelser hos 769 patienter. Medianvärdet för den progressionsfria överlevnaden var 167 dagar för patienter randomiserade till sorafenib jämfört med 84 dagar för patienter som fick placebo (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Ålder, prognos enligt MSKCC, funktionsstatus enligt ECOG och tidigare behandling påverkade inte behandlingens effekt.

En interimanalys (en andra interimanalys) av överlevnad utfördes vid 367 dödsfall bland 903 patienter. Det nominella alfa-värdet för denna analys var 0,0094. Medianöverlevnaden var 19,3 månader för patienter randomiserade till sorafenib jämfört med 15,9 månader för patienterna som fick placebo (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). Vid tidpunkten för denna analys hade ungefär 200 patienter förts över till sorafenib från placebo.

Studie 2 var en fas II-studie på patienter med metastaserande maligniteter, inklusive RCC. Patienter med stabil sjukdom vid behandling med sorafenib randomiserades till placebo eller fortsatt sorafenib-behandling. Progressionsfri överlevnad för patienter med RCC var signifikant längre för patienter i sorafenib-gruppen (163 dagar) jämfört med dem i placebogruppen (41 dagar) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

QT-intervallförlängning

En klinisk farmakologistudie registrerade QT/QTc-mätningar hos 31 patienter före och efter behandling. Efter en 28-dagars behandlingscykel, då maxkoncentrationen av sorafenib erhållits, var QTcB förlängd med 4 ± 19 ms och QTcF med 9 ± 18 ms jämfört med placebo vid start. Ingen patient visade ett QTcB eller QTcF > 500 ms under EKG-övervakningen efter behandling (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alla grupper av den pediatrika populationen för njur- och njurbäckencancer (med undantag för nefroblastom, nefroblastomatos, klarcellssarkom, mesoblastisk nefrom, cancer i njurmedulla och rabdoid njurtumör) och lever samt intrahepatisk gallgångscancer (med undantag för hepatoblastom) och differentierad tyreoidcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter administrering av sorafenib-tabletter är den genomsnittliga relativa biotillgängligheten 38-49 %, i jämförelse med en oral lösning. Den absoluta biotillgängligheten är inte känd.

Efter oral administrering når sorafenib den högsta plasmakoncentrationen inom cirka 3 timmar. När sorafenib ges samtidigt med en fettrik måltid reduceras absorptionen med 30 % jämfört med vid intag på fastande mage.

Medelvärden för C_{max} och AUC ökade mindre än proportionellt för doser över 400 mg två gånger dagligen. *In vitro* är bindningen till plasmaproteiner 99,5 % för sorafenib.

Upprepad dosering av sorafenib under 7 dagar resulterade i en 2,5- till 7-faldig ackumulering jämfört med enstaka dos. Jämvikt i plasmakoncentrationen av sorafenib uppnås inom 7 dagar, med en kvot mellan topp- och dalvärde av medelkoncentrationer på mindre än 2.

Metabolism och eliminering

Sorafenibs halveringstid är ungefär 25 - 48 timmar. Primärt metaboliseras sorafenib i levern och genomgår oxidativ metabolism, via CYP3A4, liksom glukuronidering via UGT1A9. Konjugat av sorafenib kan klyvas i magtarmkanalen genom bakteriell glukuronidasaktivitet, vilket leder till reabsorption av icke konjugerad aktiv substans. Samtidig administrering av neomycin påverkar denna process och sänker sorafenibs genomsnittliga biotillgänglighet med 54 %.

Sorafenib står för ungefär 70 - 85 % av de analyserade metaboliterna i plasma vid steady-state. Åtta metaboliter har identifierats för sorafenib, fem av dessa har påvisats i plasma. Sorafenibs huvudsakliga metabolit i plasma, pyridin N-oxid, visar *in vitro* en effekt som liknar den för sorafenib. Denna metabolit utgör ungefär 9 - 16 % av metaboliter vid jämvikt i plasmakoncentrationen.

Efter oral administrering av en lösning innehållande 100 mg sorafenib återfanns 96 % av dosen inom 14 dagar, 77 % av dosen utsöndrades via feces och 19 % via urinen som glukuroniderade metaboliter. Oförändrat sorafenib, uppskattningsvis 51 % av dosen, återfanns i feces men inte i urin, vilket indikerar att utsöndring via gallan av oförändrad aktiv substans kan bidra till eliminationen av sorafenib.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Analyser av demografiska data visar att det inte föreligger någon relation mellan farmakokinetik och ålder (upp till 65 år), kön eller kroppsvikt.

Pediatrikska patienter

Inga studier har gjorts för att undersöka sorafenibs farmakokinetik hos barn.

Etnicitet

Det föreligger inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader mellan kaukasiska och asiatiska patienter.

Nedsatt njurfunktion

I fyra fas I studier var exponeringen för sorafenib vid steady-state likartad hos patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion som hos patienter med normal njurfunktion. I en klinisk farmakologistudie (400 mg sorafenib i enkeldos), sågs ingen relation mellan sorafenibexponering och njurfunktion på patienter med normal njurfunktion, mildt måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion. Inga data finns för dialyskrävande patienter.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med levercellscancer med Child-Pugh A eller B med nedsatt leverfunktion (lätt till måttlig), var exponeringsgraden jämförbar med den grad som observerats hos patienter med normal leverfunktion. Sorafenibs farmakokinetik hos Child-Pugh A och B patienter utan levercellscancer överensstämde med farmakokinetiken hos friska frivilliga. Det finns inga data för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, (Child-Pugh C). Sorafenib elimineras till största delen via levern, därför kan exponeringen vara förhöjd i denna patientgrupp.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Sorafenibs prekliniska säkerhetsprofil har studerats på mus, råtta, hund och kanin.

Toxicitetstudier med upprepad dosering gav förändringar (degeneration och regeneration) i olika organ vid lägre exponeringsnivå än den förväntade vid klinisk användning (baserade på jämförelser av AUC).

Efter upprepad dosering till unga och växande hundar observerades effekter på ben och tänder vid lägre exponeringsnivå än den kliniska exponeringsnivån. Förändringarna bestod av oregelbunden förtjockning av den femorala epifysplattan, hypocellularitet av benmärgen vid sidan om den förändrade epifysplattan, och förändringar av dentinsammansättningen. Liknande effekter observerades inte hos vuxna hundar.

Standardprogrammet av genotoxicitetsstudier genomfördes och positiva resultat erhöles i form av ökning av strukturella kromosomavvikelser i en klastogenicitetstest *in vitro* på däggdjursceller (CHO celler från kinesisk hamster) i närvaro av metabolisk aktivering. Sorafenib var inte genotoxiskt i Ames test eller i mus mikrokärntestet *in vivo*. En biprodukt i tillverkningsprocessen, vilken även finns i den slutliga aktiva substansen (<0,15 %), testade positivt med avseende på mutagenicitet i en bakteriecelltest (Ames test) *in vitro*. Sorafenib-batchen som testades med standardbatteriet av genotoxicitetsrester innehöll 0,34 % PAPE.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med sorafenib.

Inga specifika djurstudier med sorafenib har utförts för att utvärdera effekten på fertilitet. En oönskad effekt på manlig och kvinnlig fertilitet kan dock förväntas eftersom studier med upprepad dosering på djur har visat förändringar på han-och hondjurens reproduktionsorgan vid exponering lägre än den som förekommer vid klinisk användning (baserat på AUC). Typiska förändringar bestod av degenerering och tillbakabildande av testis, bitestiklar, prostata och sädesblåsorna hos råttor. Honrättor visade en central nekros av corpora lutea och avstannad follikelutveckling i ovarierna. Hundar visade tubulär degenerering i testiklarna och oligospermi.

Sorafenib är embryotoxiskt och teratogent när det ges till råttor och kaniner vid exponering lägre än vid klinisk användning. Observerade effekter inkluderar sänkt kroppsvikt på moder och foster, en ökad frekvens av fetal resorption och ett ökat antal yttre och visceral missbildningar.

Miljöriskbedömningsstudier har visat att sorafenibtosylat kan vara persistent, bioackumulativt och toxiskt i miljön. Information om miljöriskbedömning finns tillgänglig i EPAR för detta läkemedel (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Hypromellos 2910 (E 464)
Mikrokristallin cellulosa (E 460(i))
Kroskarmellosnatrium (E 468)
Natriumlaurilsulfat (E 487)
Talk (E 553b)
Koloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)
Magnesiumstearat (E 572)

Tabletthölje:

Hypromellos 2910 (E 464)
Makrogol (3350)
Titandioxid (E 171)

Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sorafenib 200 mg filmdragerade tabletter är förpackade i aluminium/aluminium-blister.

Förpackningsstorlek: 112 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61811

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-08-24

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-08-24