

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sorafenib STADA 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg sorafenib (som tosylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Röd-brun, rund, bikonvex filmdragerad tablett, märkt med "200" på ena sidan och slät på den andra sidan, med en diameter på 12,0 mm ± 5%.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levercellscancer

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

Njurcellscancer

Sorafenib Stada 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.

Differentierad tyreoidcancer (DTC)

Sorafenib Stada är avsett för behandling av patienter med progressiv, lokalt avancerad eller metastaserad, differentierad (papillär/follikulär/Hürthlecells) tyreoidcancer, refraktär mot radioaktivt jod.

4.2 Dosering och administreringssätt

Sorafenib Stada terapi ska ske under överinseende av läkare som har erfarenhet av cancerbehandling.

Dosering

Till vuxna är den rekommenderade dosen Sorafenib Stada 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 och njurcellscancer (RCC) ska dosen Sorafenib Stada minskas till två tabletter à 200 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

När dosreduktion är nödvändig under behandling av differentierad tyreoideacancer (DTC) ska dosen Sorafenib Stada minskas till 600 mg dagligen fördelat på två doser (två tabletter à 200 mg och en tablett à 200 mg med tolv timmars mellanrum).

Om ytterligare dosreduktion är nödvändig kan Sorafenib Stada minskas till 400 mg dagligen fördelat på två doser (två tabletter à 200 mg med tolv timmars mellanrum), och om nödvändigt minskas ytterligare till en tablett à 200 mg en gång dagligen. Efter förbättring av icke-hematologiska biverkningar kan dosen Sorafenib Stada höjas.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sorafenib Stada 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 mild, 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 mild 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 sorafenibtablettarna tas åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltiden. Tablettarna 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 erythrodysestesi) 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 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 medvetlöshet. Vid symtomatisk hypoglykemi bör sorafenib tillfälligt sättas ut. Blodglukosnivåerna hos diabetespatienter bör kontrolleras regelbundet för att bedöma om doseringen av antidiabetika behöver justeras.

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 placebogrupperna (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 placebogrupperna. 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).

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.

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 terapi efter större kirurgiska ingrepp. Därför ska beslutet att återuppta behandlingen med sorafenib efter ett större kirurgiskt ingrepp baseras på en klinisk bedömning att sårsläkning 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. irinotecan) 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 paclitaxel/carboplatin, 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.

Sjukdomsspecifika varningar

Differentierad tyreoidcancer (DTC)

Läkare rekommenderas att före behandlingsstart noga bedöma prognosen för den enskilda patienten med hänsyn tagen till den största lesionens storlek (se avsnitt 5.1), symtom relaterade till sjukdomen (se avsnitt 5.1) och progressionstakt.

Hantering av misstänkta biverkningar kan kräva tillfälligt behandlingsavbrott eller dosreduktion av sorafenib. I studie 5 (se avsnitt 5.1) avbröts behandlingen hos 37 % av patienterna och hos 35 % reducerades dosen redan under cykel 1 av sorafenib-behandlingen.

Med dosreduktion lyckades man endast delvis lindra biverkningar. Därför rekommenderas upprepade bedömningar av nytta och risk med behandlingen avseende tumörhämmande effekt och tolerabilitet.

Blödning vid DTC

På grund av den potentiella risken för blödning ska infiltration i trakea, bronker och esofagus behandlas med lokal terapi innan sorafenib administreras till patienter med DTC.

Hypokalcemi vid DTC

Vid användning av sorafenib hos patienter med DTC rekommenderas noggrann övervakning av kalciumhalten i blodet. I kliniska studier var hypokalcemi vanligare och allvarigare hos patienter med DTC, särskilt vid hypoparatyroidism i anamnesen, jämfört med patienter med njurcells- eller levercellscancer. Hypokalcemi av grad 3 eller 4 sågs hos 6,8 % respektive 3,4 % av de sorafenib-behandlade patienterna med DTC (se avsnitt 4.8). Allvarlig hypokalcemi bör korrigeras för att förhindra komplikationer som QT-förlängning eller torsade de pointes (se avsnittet QT-förlängning).

TSH-suppression vid DTC

I studie 5 (se avsnitt 5.1) observerades öknings av TSH-nivåer över 0,5 mE/l hos sorafenib-behandlade patienter. Vid användning av sorafenib hos patienter med DTC rekommenderas noggrann övervakning av TSH-nivåer.

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 (23 mg) natrium 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-isozymer. 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-glycoprotein (P-gp). Ökad plasmakoncentration av P-gp substrat som digoxin kan inte uteslutas vid samtidig sorafenib behandling.

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, capecitabin, doxorubicin, irinotecan, 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 sorafenibdoseringsen (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 sorafenibdoseringsen) 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 sorafenibdoseringsen (två dagar före och samma dag som administrering av paklitaxel/karboplatin). Den kliniska betydelsen av ökningen av sorafenib och paklitaxel exponeringen, när det ges samtidigt som sorafenib utan doseringsuppehåll är okänd.

Capecitabin

Samtidig administrering av capecitabin (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 sorafenib exponering, men en 15–50 % ökning i capecitabinexponering och en 52 % ökning i 5-FUexponering. Den kliniska betydelsen av dessa små till måttliga öknings av capecitabin- och 5-FUexponering när det administreras samtidigt med sorafenib är okänd.

Doxorubicin/irinotecan

Samtidig behandling med sorafenib och doxorubicin resulterade i en 21 %-ig ökning av AUC för doxorubicin. Sorafenib givet samtidigt med irinotecan, vars aktiva metabolit SN-38 metaboliseras via UGT1A1-systemet, ökade AUC med 67 - 120 % för SN-38 och med 26 - 42 % för irinotecan. 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		Tumörlyssyndrom
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 gastro-intestinal	blodvallningar	hypertensiv kris*		aneurysmer och arteriella dissektioner

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	kanalen*, luftvägarna* och cerebral blödning*) hypertension				
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum		snuva dysfoni	händelser liknande interstitiell lungsjukdom* (pneumonit, strålnings- pneumonit, akut andnöd etc.)		
Magtarm- kanalen	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 handfot- hudreaktion** erytem klåda	keratoakantom/ skivepitelcancer i huden exfoliativ dermatit akne hudfjällning hyperkeratos	eksem erytema multiforme	"radiation- recall"- dermatit Stevens- Johnson syndrom leukocyto- klastisk vaskulit toxisk epidermal nekrolys*	
Muskulo- skeletala systemet och bindväv	artralgi	myalgi muskelspasmer		Rabdom- yolys	
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 influenta- liknande sjukdom slemhinne- inflammation			
Undersökningar	viktminskning förhöjt amylas förhöjt lipas	övergående förhöjda transaminaser	övergående förhöjning av alkaliska fosfataser i blod onormal 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, viktminskning, 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 sorafenibbehandlade patienterna och respektive 0,2% och 1,1% hos patienterna i placebogruppen, och hypokalcemi (<6,0 mg/dl) CTCAE grad 4 förekom hos respektive 1,1% och 0,4% hos sorafenibbehandlade patienter och respektive 0,5% och 0% hos patienterna i placebogruppen. 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 placebogruppen. Det fanns inga rapporter om hypokalemi CTCAE grad 4.

Avvikelser i laboratorieundersökningar hos patienter med DTC (studie 5)

Hypokalcemi rapporterades hos 35,7 % av de sorafenib-behandlade patienterna jämfört med 11,0 % av placebopatienterna. De flesta fallen av hypokalcemi var av mild grad. Hypokalcemi av CTCAE grad 3 inträffade hos 6,8 % av de sorafenib-behandlade patienterna och hos 1,9 % av patienterna i placebogruppen, och hypokalcemi av CTCAE grad 4 inträffade hos 3,4 % av de sorafenib-behandlade patienterna och hos 1,0 % av patienterna i placebogruppen.

Andra kliniskt relevanta laboratorieavvikelser som observerades i studie 5 visas i tabell 2.

Tabell 2: Behandlingsrelaterade avvikelser i laboratorieundersökningar rapporterade hos patienter med DTC (studie 5) under den dubbelblinda perioden

Laboratorieparameter, (hos % av de undersökta proverna)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Alla grader*	Grad 3*	Grad 4*	Alla grader*	Grad 3*	Grad 4*
Blodet och lymfsystemet						
Anemi	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocytopeni	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropeni	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymfopeni	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Metabolism och nutrition						
Hypokalemi	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypofosfatemi**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Lever och gallvägar						
Förhöjt bilirubin	8,7	0	0	4,8	0	0
Förhöjt ALAT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Förhöjt ASAT	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Undersökningar						
Förhöjt amylas	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Förhöjt lipas	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0

** Etiologin för hypofosfatemi associerad med sorafenib är inte känd.

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 via

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 farmakodynamisk effekt

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 serine/threonin kinaser, 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) och på patienter med differentierad tyreoidacancer (DTC).

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 placebogruppen 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 2).

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: Effektnesultat från studie 3 (studie 100554) vid levercellscancer

Effektmått	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-värde	HR (95% CI)
Total överlevnad (OS) [median, veckor (95% CI)]	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% CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI=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 förspecificerade stratifieringsfaktorerna (ECOG status, förekomst eller avsaknad av makroskopisk invasion av kärlen och/eller extrahepatisk tumörspridning) 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 effektmåten 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).

Differentierad tyreoidcancer (DTC)

Studie 5 (studie 14295) var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas III på 417 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad DTC refraktär mot radioaktivt jod. Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) utvärderad genom en blindad, oberoende granskning i enlighet med RECIST-kriterierna. Sekundära effektmått inkluderade total överlevnad (OS), tumörsvarsfrekvens och svarets varaktighet. Efter progression erbjöds patienterna behandling med sorafenib.

Patienter inkluderades i studien om sjukdomen hade progredierat under de senaste 14 månaderna innan rekrytering och de hade DTC refraktär mot radioaktivt jod (RAI). DTC refraktär mot RAI definierades som förekomst av en lesion utan jodupptag vid RAI-skintigrafi, eller ett kumulativt RAI-värde $\geq 22,2$ GBq, eller progression efter en RAI-behandling senaste 16 månaderna innan rekrytering eller efter två RAI-behandlingar inom 16 månader från varandra.

Demografi och patientkaraktistika vid baslinjen var väl balanserade mellan de båda behandlingsgrupperna. Metastaser förekom i lungorna hos 86 %, i lymfkörtlar hos 51 % och i skelett

hos 27 % av patienterna. Medianvärdet för tillförd kumulativ aktivitet från radioaktivt jod före rekrytering var cirka 14,8 GBq. Majoriteten av patienterna hade papillär cancer (56,8 %), följt av follikulär (25,4 %) och lågt differentierad cancer (9,6 %).

Medianvärdet för PFS var 10,8 månader i sorafenib-gruppen jämfört med 5,8 månader i placebogruppen (HR = 0,587; 95 % konfidensintervall (CI): 0,454 - 0,758, ensidigt $p < 0,0001$). Effekten av sorafenib på PFS var konsekvent oberoende av geografisk region, ålder över eller under 60 år, kön, histologisk subtyp och förekomst eller frånvaro av skelettmetastaser.

Vid en analys av total överlevnad som utfördes 9 månader efter den finala PFS-analysen fanns det ingen statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad mellan behandlingsgrupperna (HR = 0,884; 95 % CI: 0,633 - 1,236, ensidigt p -värde på 0,236). Median-värdet för OS nåddes inte i sorafenib-armen, och var 36,5 månader i placebo-armen. 157 (75 %) patienter randomiserade till placebo och 61 (30 %) patienter randomiserade till sorafenib fick öppen behandling med sorafenib.

Medianvärdet för behandlingstid under den dubbelblinda perioden var 46 veckor (intervall 0,3-135) för patienter som fick sorafenib och 28 veckor (intervall 1,7-132) för patienter som fick placebo.

Inga kompletta responser (CR) enligt RECIST observerades. Den totala responsfrekvensen (CR + partiell respons (PR)) enligt oberoende radiologisk undersökning var högre i sorafenib-gruppen (24 patienter, 12,2 %) än i placebogruppen (1 patient, 0,5 %), ensidigt $p < 0,0001$. Medianvärdet för svarets varaktighet var 309 dagar (95 % CI: 226 - 505 dagar) hos sorafenib-patienter med respons på behandlingen.

En post-hoc subgruppsanalys med avseende på tumörstorlek visade en behandlingseffekt för PFS till fördel för sorafenib jämfört med placebo för patienter med tumörer med en storlek på 1,5 cm eller större (HR 0,54 (95 % CI: 0,41 - 0,71)) medan en numeriskt lägre effekt rapporterades hos patienter vars största tumör var mindre än 1,5 cm (HR 0,87 (95 % CI: 0,40 - 1,89)).

En post-hoc subgruppsanalys med avseende på symtom på tyreoidcancer vid behandlingsstart visade en behandlingseffekt för PFS till fördel för sorafenib jämfört med placebo för både symtomatiska och asymtomatiska patienter HR för progressionsfri överlevnad var 0,39 (95 % CI: 0,21 - 0,72) för patienter med symtom och 0,60 (95 % CI: 0,45 - 0,81) för patienter utan symtom vid behandlingsstart.

QT-intervall förlängning

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 msec och QTcF med 9 ± 18 msec jämfört med placebo vid start. Ingen patient visade ett QTcB eller QTcF > 500 msec 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 rhabdoid 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 högsta och lägsta (peak/trough) medelkoncentration på mindre än 2.

Steady-state-koncentrationen av sorafenib administrerat som 400 mg 2 gånger dagligen utvärderades hos patienter med DTC, RCC eller HCC. Den högsta genomsnittliga koncentrationen observerades hos patienter med DTC (cirka dubbelt så hög som den som observerades hos patienter med RCC eller HCC), även om variabiliteten var stor för alla tumörtyper. Orsaken till den högre koncentrationen hos patienter med DTC är okänd.

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.

Pediatriska patienter

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

Ras

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 milt 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, milt 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 (baserad 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 råtta. 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 rättor 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 (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Hypromellos 2910 (E464)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumlaurylsulfat (E514)

Tabletthölje:

Hypromellos 2910 (E464)

Titandioxid (E171)
Makrogol (E1521)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

För Aluminium-OPA/Alu/PVC blister:
4 år.

För Aluminium-PVC/PE/PVDC blister:
4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För Aluminium-OPA/Alu/PVC blister:
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För Aluminium-PVC/PE/PVDC blister:
Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

56, 112 filmdragerade tabletter i aluminium-PVC/PE/PVDC-blister.
56 x 1, 112 x 1 filmdragerade tabletter i aluminium-PVC/PE/PVDC perforerade endosblister.
60 filmdragerade tabletter i aluminium-OPA/Alu/PVC-blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan vara en potentiell miljörisk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59148

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-07-14
Datum för förnyat godkännande: 2025-06-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-03