

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sorafenib Accord 200 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conține sorafenib 200 mg (ca tosilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimate filmate de culoare roșie, rotunde, biconvexe, cu margini oblice, cu diametrul de 12,0 mm, având ștanțat „H1” pe o parte și cealaltă parte neinscripționată.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Carcinom hepatocelular

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

#### Carcinom cu celule renale

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

#### Carcinom tiroidian diferențiat

Sorafenib Accord este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle), progresiv, avansat la nivel local sau metastatic, refractar la iod radioactiv.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Sorafenib Accord se va efectua sub supravegherea unui medic specializat în terapia anticanceră.

#### Doze

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

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

#### Ajustări ale dozei

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

În cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului hepatocelular (CHC) și al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat (CCR), doza de Sorafenib Accord va fi redusă la două comprimate de sorafenib 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Când este necesară reducerea dozei în timpul tratamentului carcinomului tiroidian diferențiat (CTD), doza de Sorafenib Accord trebuie redusă la 600 mg sorafenib zilnic în doze divizate (două comprimate de 200 mg și un comprimat de 200 mg la un interval de douăsprezece ore).

Dacă este necesară o reducere suplimentară a dozei, doza de Sorafenib Accord poate fi redusă la 400 mg sorafenib zilnic, în doze divizate (două comprimate de 200 mg la un interval de douăsprezece ore) și, dacă este necesar, doza poate fi redusă în continuare la un comprimat de 200 mg o dată pe zi. După ameliorarea reacțiilor adverse non-hematologice, doza de Sorafenib Accord poate fi crescută.

#### *Copii și adolescenți*

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

#### *Vârstnici*

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

#### *Insuficiența renală*

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

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

#### *Insuficiența hepatică*

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

#### Mod de administrare

Sorafenib Accord este destinat administrării orale.

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

### **4.3 Contraindicații**

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

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Toxicitate cutanată

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

## Hipertensiune arterială

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

## Anevrisme și disecții arteriale

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

## Hipoglicemie

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

## Hemoragie

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

## Ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic

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

## Prelungirea Intervalului QT

S-a arătat că sorafenib prelungește intervalul QT/QTc (vezi pct. 5.1), ceea ce poate conduce la creșterea riscului de aritmii ventriculare. Utilizarea sorafenib trebuie să fie făcută cu precauție la pacienți cunoscuți cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antraciline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie. Când se utilizează sorafenib la acești pacienți, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a electrocardiografei și a electrolitilor (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului.

### Perforații gastro-intestinale

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

Terapia cu sorafenib trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

### Sindromul de liză tumorală (SLT)

Pe durata supravegherii ulterioare punerii pe piață, s-au raportat cazuri de SLT, unele fatale, la pacienții tratați cu sorafenib. Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și tratați imediat, conform indicațiilor clinice, și trebuie avută în vedere hidratarea profilactică.

### Insuficiența hepatică

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

### Administrație concomitentă a warfarinei

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

### Interacțiunea cu procesul de cicatrizare (vindecarea rănilor)

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

### Vârstnici

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

### Interacțiuni medicamentoase

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

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

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

A fost raportată o mortalitate crescută în cazul pacienților cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase tratați cu sorafenib în combinație cu chemoterapii pe bază de platină. În două studii randomizate, pacienții cu carcinom pulmonar cu celule non-mici investigați în sub-grupul de pacienți cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase tratați cu sorafenib suplimentar tratamentului cu carboplatină și paclitaxel, HR-ul pentru rata de supraviețuire totală a fost 1,81 (95% ÎI 1,19-2,74) și cu sorafenib suplimentar tratamentului cu gemcitabină și cisplatin, HR-ul pentru rata de supraviețuire totală a fost 1,22 (95% ÎI 0.82; 1.80). Nu a fost identificată o cauză de mortalitate dominantă, dar o incidență crescută a insuficienței respiratorii, reacții adverse precum hemoragii și infecții, au fost observate la pacienții tratați cu sorafenib suplimentar chemoterapiei pe bază de platină.

#### Atenționări specifice bolii

##### *Cancer tiroidian diferențiat (CTD)*

Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă medicilor să evalueze cu atenție prognosticul la fiecare pacient luând în considerare dimensiunea maximă a leziunii (vezi pct. 5.1), simptomele legate de boală (vezi pct. 5.1) și rata de progresie.

Gestionarea reacțiilor adverse suspectate poate necesita întreruperea temporară sau reducerea dozei tratamentului cu sorafenib. În studiul 5 (vezi pct. 5.1), la 37% dintre subiecți a fost întreruptă administrarea dozelor și la 35% doza a fost redusă încă din ciclul 1 de tratament cu sorafenib.

Reducerea dozei au avut succes doar parțial în atenuarea reacțiilor adverse. Prin urmare, se recomandă evaluări repetate ale beneficiului și riscului, luând în considerare activitatea antitumorală și tolerabilitatea.

##### *Hemoragia în CTD*

Din cauza riscului potențial de sângerare, infiltrarea traheală, bronșică și esofagiană trebuie tratată cu terapie localizată înainte de administrarea sorafenib la pacienții cu CTD.

##### *Hipocalcemie în CTD*

Când se utilizează sorafenib la pacienții cu CTD, se recomandă monitorizarea atentă a nivelului de calciu din sânge. În studiile clinice, hipocalcemia a fost mai frecventă și mai severă la pacienții cu CTD, în special la pacienții cu antecedente de hipoparatiroidism, comparativ cu pacienții cu carcinom renal sau hepatocelular. Hipocalcemia de gradul 3 și 4 a apărut la 6,8% și 3,4% dintre pacienții cu CTD tratați cu sorafenib (vezi pct. 4.8). Hipocalcemia severă trebuie corectată pentru a preveni complicațiile precum prelungirea intervalului QT sau torsada vârfurilor (vezi pct. Prelungirea intervalului QT).

##### *Suprimarea TSH în CTD*

În studiul 5 (vezi pct. 5.1), la pacienții tratați cu sorafenib s-au observat creșteri ale valorilor TSH peste 0,5 mU/l. Când se utilizează sorafenib la pacienții cu CTD, se recomandă monitorizarea atentă a nivelului de TSH.

#### Carcinom cu celule renale

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

#### Informații cu privire la excipienți

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

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### Inductorii enzimelor metabolice

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

### Inhibitorii CYP3A4

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

### Substraturile CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9

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

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

### Substraturile CYP3A4, CYP2D6 și CYP2C19

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

### Substraturile UGT1A1 și UGT1A9

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

### Studii *in vitro* privind inducția enzimatică a CYP

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

### Substraturile P-gp

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

### Asocierea cu alte antineoplazice

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

### Paclitaxel/carboplatină

Administrarea de paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) și carboplatină (AUC=6) cu sorafenib (≤400 mg de două ori pe zi), cu o pauză de 3 zile de sorafenib (două zile anterior și în ziua administrării paclitaxelului/ carboplatinei), nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii paclitaxelului.

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

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

### Capecitabina

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

### Doxorubicina/Irinotecan

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

### Docetaxel

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

## Asocierea cu alte medicamente

### *Neomicină*

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femeile aflate la vârsta fertilă/Măsuri contraceptive

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

### Sarcina

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

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

| <b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b> | <b>Foarte frecvente</b>    | <b>Frecvente</b>                                                               | <b>Mai puțin frecvente</b>                                                                     | <b>Rare</b>                 | <b>Cu frecvență necunoscută</b> |
|--------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Infecții și infestări                            | infecție                   | foliculită                                                                     |                                                                                                |                             |                                 |
| Tulburări hematologice și limfatice              | limfopenie                 | leucopenie<br>neutropenie<br>anemie<br>trombocitopenie                         |                                                                                                |                             |                                 |
| Tulburări ale sistemului imunitar                |                            |                                                                                | reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții cutanate și urticarie)<br>reacții anafilactice | angioedem                   |                                 |
| Tulburări endocrine                              |                            | hipotiroidism                                                                  | hipertiroidism                                                                                 |                             |                                 |
| Tulburări metabolice și de nutriție              | anorexie<br>hipofosfatemie | hipocalcemie<br>hipokaliemie<br>hiponatremie<br>hipoglicemie                   | deshidratare                                                                                   |                             | sindrom de liză tumorală        |
| Tulburări psihice                                |                            | depresie                                                                       |                                                                                                |                             |                                 |
| Tulburări ale sistemului nervos                  |                            | neuropatie senzorială periferică<br>disgeuzie                                  | leucoencefalopatie posterioară reversibilă*                                                    |                             | encefalopatie <sup>o</sup>      |
| Tulburări acustice și vestibulare                |                            | tinnitus                                                                       |                                                                                                |                             |                                 |
| Tulburări cardiace                               |                            | insuficiență cardiacă congestivă*<br>ischemie miocardică și infarct miocardic* |                                                                                                | prelungirea intervalului QT |                                 |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                | Foarte frecvente                                                                                                          | Frecvente                                                                                                     | Mai puțin frecvente                                                                                                           | Rare                                                                                                            | Cu frecvență necunoscută        |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Tulburări vasculare                                      | hemoragie (include hemoragie gastro-intestinală*, la nivelul tractului respirator* și cerebrală*) hipertensiune arterială | înroșirea feței                                                                                               | criză hipertensivă*                                                                                                           |                                                                                                                 | anevrisme și disecții arteriale |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale         |                                                                                                                           | rinoree<br>disfonie                                                                                           | evenimente aparente de boală interstițială pulmonară* (pneumonie, pneumonită de iradiere, afecțiuni respiratorii acute, etc.) |                                                                                                                 |                                 |
| Tulburări gastro-intestinale                             | diaree<br>greață<br>vomă<br>constipație                                                                                   | stomatită (inclusiv gură uscată și glosodinie)<br>dispepsie<br>disfagie<br>boala de reflux gastroesofagian    | pancreatită<br>gastrită<br>perforații gastro-intestinale*                                                                     |                                                                                                                 |                                 |
| Tulburări hepatobiliare                                  |                                                                                                                           |                                                                                                               | creșterea bilirubinei și icter, colecistită, colangita                                                                        | hepatită indusă de medicament*                                                                                  |                                 |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat           | xerodermie<br>erupție cutanată<br>alopecie<br>reacție cutanată mână-picior**<br>eritem<br>prurit                          | keratoacantom/carcinom spinocelular<br>dermatită exfoliativă<br>acnee<br>descuamare cutanată<br>hiperkeratoză | eczemă<br>eritem polimorf                                                                                                     | dermatită de iradiere<br>sindrom Stevens-Johnson<br>vasculită leucocitoclastică<br>necroliză epidermică toxică* |                                 |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | artralgie                                                                                                                 | mialgie<br>spasme musculare                                                                                   |                                                                                                                               | rabdomioliză                                                                                                    |                                 |

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe                | Foarte frecvente                                                                                                                 | Frecvente                                                  | Mai puțin frecvente                                                                                                                                | Rare             | Cu frecvență necunoscută |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------|
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   |                                                                                                                                  | insuficiență renală<br>proteinurie                         |                                                                                                                                                    | sindrom nefrotic |                          |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui              |                                                                                                                                  | disfuncție erectilă                                        | ginecomastie                                                                                                                                       |                  |                          |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | oboseală<br>dureri (inclusiv dureri la nivelul cavității bucale, dureri abdominale, osoase, dureri tumorale și cefalee)<br>febră | astenie<br>sindrom pseudogripal<br>inflamație a mucoaselor |                                                                                                                                                    |                  |                          |
| Investigații diagnostice                                 | scădere ponderală<br>creșterea valorilor amilazei<br>creșterea valorilor lipazei                                                 | creșterea tranzitorie a valorilor transaminazelor          | creșterea tranzitorie a valorilor fosfatazei alcaline<br>sanguine<br>valori anormale ale INR-ului,<br>valori anormale ale nivelului de protrombină |                  |                          |

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

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

o Cazurile au fost raportate după punerea pe piață.

#### Descrierea anumitor reacții adverse

##### Insuficiență cardiacă congestivă

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

#### Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

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

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

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

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

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

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

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

#### *Valori anormale ale testelor de laborator la pacienții cu CTD (studiul 5)*

S-a raportat hipocalcemie la 35,7% dintre pacienții tratați cu sorafenib, comparativ cu 11,0% dintre pacienții din grupul placebo. Majoritatea raportărilor hipocalcemiei au fost de grad mic. La 6,8% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 1,9% dintre pacienții din grupul placebo a apărut hipocalcemie de grad 3 CTCAE, iar la 3,4% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 1,0% dintre pacienții din grupul cu placebo a apărut hipocalcemie de grad 4 CTCAE.

Alte valori anormale, relevante din punct de vedere clinic, ale testelor de laborator observate în studiul 5 sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2: Valori anormale ale testelor de laborator rezultate în urma tratamentului, raportate la pacienții cu CTD (studiul 5) în perioada de tratament în regim dublu-orb**

| Parametrii de laborator<br>(exprimați în % de probe investigate) | Sorafenib N=207 |           |           | Placebo N=209  |           |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|
|                                                                  | Toate gradele*  | Gradul 3* | Gradul 4* | Toate gradele* | Gradul 3* | Gradul 4* |
| Tulburări hematologice și limfatice                              |                 |           |           |                |           |           |
| Anemie                                                           | 30,9            | 0,5       | 0         | 23,4           | 0,5       | 0         |
| Trombocitopenie                                                  | 18,4            | 0         | 0         | 9,6            | 0         | 0         |
| Neutropenie                                                      | 19,8            | 0,5       | 0,5       | 12             | 0         | 0         |
| Limfopenie                                                       | 42              | 9,7       | 0,5       | 25,8           | 5,3       | 0         |
| Tulburări metabolice și de nutriție                              |                 |           |           |                |           |           |
| Hipokaliemie                                                     | 17,9            | 1,9       | 0         | 2,4            | 0         | 0         |
| Hipofosfatemie**                                                 | 19,3            | 12,6      | 0         | 2,4            | 1,4       | 0         |
| Tulburări hepatobiliare                                          |                 |           |           |                |           |           |
| Creștere a bilirubinei                                           | 8,7             | 0         | 0         | 4,8            | 0         | 0         |
| Creștere a valorilor ALT                                         | 58,9            | 3,4       | 1,0       | 24,4           | 0         | 0         |
| Creștere a valorilor AST                                         | 53,6            | 1,0       | 1,0       | 14,8           | 0         | 0         |
| Investigații diagnostice                                         |                 |           |           |                |           |           |
| Creștere a valorilor amilazei                                    | 12,6            | 2,4       | 1,4       | 6,2            | 0         | 1,0       |
| Creștere a valorilor lipazei                                     | 11,1            | 2,4       | 0         | 2,9            | 0,5       | 0         |

\* Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), versiunea 3.0

\*\* Nu se cunoaște etiologia hipofosfatemiei asociate tratamentului cu sorafenib.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## 4.9 Supradozaj

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

## Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

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

## Eficacitate clinică

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

## Carcinom hepatocelular

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

Studiul a fost oprit după o analiză interimară a OS (Overall Survival – supraviețuirea globală), care a intersectat limita prespecificată de eficacitate. Această analiză statistică a OS arată un avantaj semnificativ al sorafenib față de placebo pentru OS (HR: 0.69, p = 0,00058, vezi tabelul 3).

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

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

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

ÎI = interval de încredere , HR= indicele de risc (hazard ratio) (sorafenib comparativ placebo)

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

\*\* evaluare radiologică independentă

Un al doilea studiu de fază III, internațional, multi-centric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, (Studiul 4, 11849) a evaluat beneficiul clinic al sorafenib la 226 de pacienți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat. Acest studiu desfășurat în China, Korea și Taiwan a confirmat constatările Studiului 3 referitor la profilul beneficiu- risc favorabil al sorafenib (HR (OS): 0,68, p=0,01414).

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

### Carcinom cu celule renale

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

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

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

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

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

Studiul 2 a fost un studiu de fază II, de întrerupere, la pacienți cu malignități metastatice, inclusiv CCR.

Pacienții cu boală stabilă în timpul tratamentului cu sorafenib au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau pentru a continua terapia cu sorafenib. Timpul de supraviețuire în absența semnelor de evoluție a bolii (PFS) la pacienții cu CCR a fost semnificativ superior în grupul sorafenib (163 de zile) față de grupul placebo (41 de zile) ( $p=0,0001$ , HR=0,29).

### Carcinom tiroidian diferențiat (CTD)

Studiul 5 (studiu 14295) a fost un studiu de fază III, internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat 417 pacienți cu CTD avansat local sau metastatic, refractar la iod radioactiv. Criteriul final de evaluare primar a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP), evaluată radiologic independent, în regim orb, pe baza criteriilor RECIST. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus supraviețuirea globală (SG), rata răspunsului tumoral și durata răspunsului. După progresia bolii, pacienților li s-a permis să primească sorafenib în regim deschis.

Pacienții au fost incluși în studiu dacă progresia bolii a apărut într-un interval de 14 luni de la înrolare și au avut CTD refractar la terapia cu iod radioactiv (IRA). CTD refractar la IRA a fost definit drept prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau la administrarea unei doze cumulate de  $IRA \geq 22,2$  GBq sau apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni de la înrolare sau după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt.

Caracteristicile demografice și ale pacienților la momentul inițial au fost bine echilibrate pentru cele două grupuri de tratament. Au prezentat metastaze la nivelul plămânilor 86% dintre pacienți, la nivelul

ganglionilor limfatici 51% dintre pacienți și la nivel osos 27% dintre pacienți. Valoarea mediană a activității iodului radioactiv administrată cumulată înainte de înrolare a fost de aproximativ 14,8 GBq. Majoritatea pacienților prezentau carcinom papilar (56,8%), urmat de carcinom folicular (25,4%) și carcinom slab diferențiat (9,6%).

Timpul median de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) a fost de 10,8 luni în grupul de tratament cu sorafenib comparativ cu 5,8 luni în grupul placebo (HR=0,587; Interval de încredere (ÎI) 95%: 0,454; 0,758; valoarea p unilaterală < 0,0001). Efectul sorafenib asupra SFP a fost același indiferent de regiunea geografică, vârsta peste sau sub 60 de ani, gen, subtip histologic și prezența sau absența metastazelor osoase.

În analiza de supraviețuire globală, efectuată la 9 luni după data limită pentru analiza finală a SFP, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală între grupurile de tratament (HR a fost 0,884; ÎI 95% 0,633;1,236, valoarea p unilaterală 0,236). SG mediană nu a fost atinsă pentru grupul de tratament cu sorafenib și a fost de 36,5 luni pentru grupul placebo. O sută cincizeci și șapte (75%) dintre pacienții randomizați pentru administrarea placebo și 61 (30%) dintre pacienții randomizați pentru administrarea sorafenib au primit sorafenib în regim deschis. Durata mediană a terapiei în perioada în regim dublu-orb a fost de 46 săptămâni (interval 0,3-135) pentru pacienții cărora li s-a administrat sorafenib și de 28 săptămâni (interval 1,7-132) pentru pacienții din grupul placebo.

Nu s-a observat niciun răspuns complet (RC) pe baza criteriilor RECIST. Rata de răspuns global (RC + răspuns parțial (RP)) pe baza evaluării radiologice independente a fost mai crescută în grupul cu sorafenib (24 pacienți, 12,2%) decât în grupul placebo (1 pacient, 0,5%), valoarea p unilaterală < 0,0001. Durata mediană a răspunsului a fost de 309 zile (ÎI 95%: 226; 505 zile) la pacienții cărora li s-a administrat sorafenib la care s-a obținut RP. O analiză de subgrup post-hoc pe baza dimensiunii maxime a tumorii a evidențiat un efect al tratamentului asupra SFP în favoarea sorafenib față de placebo pentru pacienții cu o dimensiune maximă a tumorii de 1,5 cm sau mai mare (HR 0,54 (ÎI 95%: 0,41-0,71)), raportându-se un efect mai redus numeric la pacienții cu o dimensiune maximă a tumorii mai mică de 1,5 cm (HR 0,87 (ÎI 95%: 0,40-1,89)).

O analiză de subgrup post-hoc pe baza simptomelor date de carcinomul tiroidian diferențiat de la momentul inițial a evidențiat un efect al tratamentului asupra SFP în favoarea sorafenib față de placebo, atât pentru pacienții simptomatici cât și pentru cei asimptomatici. HR de supraviețuire fără progresia bolii a fost de 0,39 (ÎI 95%: 0,21-0,72) pentru pacienții cu simptome la momentul inițial și de 0,60 (ÎI 95%: 0,45-0,81) pentru pacienții fără simptome la momentul inițial.

#### Prelungirea intervalului QT

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

#### Copii și adolescenți

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție și distribuție

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

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

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

Concentrațiile la starea de echilibru ale sorafenib administrat în doza de 400 mg de două ori pe zi au fost evaluate la pacienții cu CTD, CCR și CHC. Concentrația medie cea mai crescută a fost observată la pacienții cu CTD (aproximativ de două ori mai mare decât cea observată la pacienții cu CCR și CHC), deși variabilitatea a fost crescută pentru toate tipurile de tumori. Cauza concentrației crescute la pacienții cu CTD este necunoscută.

### Metabolizare și eliminare

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

La concentrațiile de echilibru, sorafenib reprezintă aproximativ 70 - 85 % dintre substanțele circulante plasmatice analizate.

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

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

### Farmacocinetica la grupe speciale de populație

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

### Copii și adolescenți

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

### Rasa

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

## Insuficiența renală

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

## Insuficiența hepatică

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate privind sorafenib.

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Croscarmeloză sodică  
Celuloză microcristalină  
Hipromeloză  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită nicio condiție specială de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din Aluminu-Aluminu perforate pe unități de dozaj într-o cutie de carton conținând 112 x 1 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate prezenta un risc potențial pentru mediu. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta  
08039 Barcelona  
Spania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1696/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizării: 09 noiembrie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50  
95-200, Pabianice  
Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Estate  
Paola PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Țările de Jos

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIA****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sorafenib Accord 200 mg comprimate filmate

sorafenib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat conține sorafenib 200 mg (ca tosilat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

112x1 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE****10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> Planta  
08039 Barcelona  
Spania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1696/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Sorafenib Accord #200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sorafenib Accord 200 mg comprimate

sorafenib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

LUN  
MAR  
MIE  
JOI  
VIN  
SÂM  
DUM

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Sorafenib Accord 200 mg comprimate filmate sorafenib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sorafenib Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sorafenib Accord
3. Cum să luați Sorafenib Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sorafenib Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Sorafenib Accord și pentru ce se utilizează

Sorafenib Accord este indicat în tratamentul cancerului de ficat (carcinom hepatocelular). Sorafenib Accord este, de asemenea, indicat pentru tratamentul cancerului renal avansat (*carcinom cu celule renale în stadiu avansat*) care nu a răspuns la terapia standard sau în cazul în care terapia standard nu este considerată adecvată. Sorafenib Accord este indicat în tratamentul cancerului tiroidian (*carcinom tiroidian diferențiat*).

Sorafenib Accord este un *inhibitor kinazic cu țintă multiplă*. Medicamentul acționează prin încetinirea creșterii celulelor tumorale și prin suprimarea aportului sangvin care hrănește celulele tumorale.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sorafenib Accord

##### Nu luați Sorafenib Accord

- **Dacă sunteți alergic** la sorafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

##### Atenționări și precauții

Înainte să luați Sorafenib Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

##### Aveți grijă deosebită când utilizați Sorafenib Accord

- **Dacă aveți reacții cutanate.** Sorafenib Accord poate cauza erupții cutanate și alte reacții ale pielii, în special la nivelul membrelor (mâinilor și picioarelor). În general, acestea pot fi tratate de medicul dumneavoastră. Dacă nu, medicul poate decide întreruperea sau încetarea terapiei cu Sorafenib Accord.
- **Dacă aveți hipertensiune arterială.** Sorafenib Accord poate crește tensiunea arterială, de aceea medicul vă va monitoriza tensiunea arterială și, dacă este cazul, vă va prescrie un medicament pentru tratarea hipertensiunii.
- **Dacă aveți sau ați avut un anevrism** (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) **sau o ruptură în peretele unui vas de sânge**

- **Dacă aveți diabet.** Nivelurile glucozei din sânge la pacienții cu diabet zaharat trebuie verificate în mod regulat, pentru a evalua dacă doza de medicamente antidiabetice trebuie ajustată pentru a minimiza riscul scăderii zahărului din sânge.
- **Dacă aveți hemoragii sau dacă sunteți sub tratament cu warfarină sau fenprocumon.** Tratamentul cu Sorafenib Accord poate crește riscul hemoragic. Dacă luați warfarină sau fenprocumonă, medicamente pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, se poate considera că există un risc hemoragic crescut.
- **Dacă aveți dureri toracice sau probleme cu inima.** Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea sau încetarea tratamentului.
- **Dacă aveți o boală de inimă,** precum înregistrare electrică anormală a ritmului inimii, denumită „prelungirea intervalului QT”.
- **Dacă urmează să aveți o intervenție chirurgicală sau ați avut una recent.** Sorafenib Accord poate afecta procesul de cicatrizare. Dacă aveți o intervenție chirurgicală, în majoritatea cazurilor medicul va decide întreruperea tratamentului cu Sorafenib Accord. Medicul dumneavoastră va decide când veți relua tratamentul cu Sorafenib Accord.
- **Dacă luați irinotecan sau docetaxel,** care sunt tot medicamente împotriva cancerului. Sorafenib Accord poate amplifica efectele și în special reacțiile adverse, asociate acestor medicamente.
- **Dacă luați Neomicină sau alte antibiotice.** Efectul Sorafenib Accord poate să scadă.
- **Dacă aveți insuficiență hepatică severă.** Este posibil să aveți reacții adverse mai severe datorate medicamentului.
- **Dacă aveți funcție renală alterată.** Medicul dumneavoastră vă va urmări echilibrul hidro-electrolitic.
- **Fertilitatea.** Sorafenib Accord poate cauza o scădere a fertilității, atât la femei, cât și la bărbați. Dacă vă îngrijorează aceste efecte, adresați-vă medicului.
- **Perforații ale peretelui intestinal** (*perforații gastro-intestinale*) pot să apară în timpul tratamentului. (vezi pct. 4: Reacții adverse posibile). În acest caz medicul dumneavoastră va decide întreruperea tratamentului.
- **Dacă aveți cancer tiroidian,** medicul dumneavoastră va monitoriza valorile sanguine ale calciului și ale hormonului tiroidian.
- **Dacă aveți următoarele simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece pot fi afecțiuni care vă pot pune viața în pericol:** greață, dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, aspect tulbure al urinei și oboseală. Acestea pot fi cauzate de o serie de complicații metabolice care pot apărea în timpul tratamentului împotriva cancerului și care sunt cauzate de produșii de descompunere ai celulelor canceroase care mor (sindrom de liză tumorală (TLS)) și pot duce la modificări ale funcției renale și la insuficiență renală acută (vezi și pct. 4: Reacții adverse posibile).

**În oricare dintre cazurile enumerate mai sus, adresați-vă medicului.** Este posibil ca acestea să necesite tratament sau ca medicul să decidă modificarea dozei sau încetarea tratamentului cu Sorafenib Accord (vezi și pct. 4: *Reacții adverse posibile*).

### **Copii și adolescenți**

Sorafenib nu a fost încă studiat la copii și adolescenți.

### **Sorafenib Accord împreună cu alte medicamente**

Unele medicamente pot influența acțiunea Sorafenib Accord sau pot fi influențate de Sorafenib Accord. Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente:

- Rifampicină, neomicină sau alte medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor (antibiotice)
- Sunătoare, un tratament naturist pentru **depresie**
- Fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital, tratamente pentru **epilepsie** sau pentru alte afecțiuni
- Dexametazonă, un **corticosteroid** utilizat pentru diverse afecțiuni
- Warfarină sau fenprocumon, anticoagulante utilizate pentru **prevenirea formării cheagurilor de sânge**
- Doxorubicină, capecitabină, docetaxel, paclitaxel și irinotecan, care sunt **tratamente anticanceroase**
- Digoxină, utilizată în tratamentul **insuficienței cardiace** ușoare spre moderate.

### **Sarcina și alăptarea**

**Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Sorafenib Accord.** Dacă puteți rămâne gravidă, utilizați mijloace adecvate de contracepție în timpul tratamentului. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Sorafenib Accord, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră, care va decide dacă veți continua tratamentul.

**Nu alăptați în timpul tratamentului cu Sorafenib Accord,** deoarece acest medicament poate influența negativ creșterea și dezvoltarea sugarului.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu s-a demonstrat că Sorafenib Accord ar afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Sorafenib Accord conține sodiu**

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

## **3. Cum să luați Sorafenib Accord**

**Doza recomandată de Sorafenib Accord la adulți este de 2 comprimate x 200 mg, de 2 ori pe zi.** Aceasta echivalează cu o doză zilnică de 800 mg sau patru comprimate pe zi.

**Înghițiți comprimatele de Sorafenib Accord cu un pahar de apă,** fie pe stomacul gol, fie cu alimente cu un conținut scăzut sau moderat de grăsimi. Nu luați Sorafenib Accord cu alimente bogate în grăsimi, deoarece va avea o eficacitate scăzută. Dacă intenționați să consumați alimente bogate în grăsimi, luați comprimatele cu cel puțin 1 oră înainte sau la 2 ore după masă. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Este important să luați acest medicament aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, pentru a exista o concentrație stabilă de medicament în sânge.

În general, veți lua acest medicament atâta timp cât veți obține beneficii clinice și nu veți avea reacții adverse inacceptabile.

### **Dacă luați mai mult Sorafenib Accord decât trebuie**

**Anunțați imediat medicul** dacă ați luat (sau dacă altcineva a luat) o doză mai mare decât cea prescrisă.

Dacă ați luat prea mult Sorafenib Accord, reacțiile adverse vor fi mult mai probabile sau mai severe, în special diareea și reacțiile cutanate. Medicul vă poate spune să nu mai luați acest medicament.

### **Dacă uitați să luați Sorafenib Accord**

Dacă ați uitat să luați o doză, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă se apropie ora la care trebuie să luați următoarea doză, nu mai luați doza uitată și continuați schema de tratament în mod normal. Nu luați o doză dublă pentru a compensa dozele individuale uitate.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acest medicament poate influența și rezultatele unor analize de sânge.

**Reacții adverse foarte frecvente:** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- senzație de rău (*greață*)
- senzație de slăbiciune sau de oboseală (*fatigabilitate*)

- dureri (inclusiv dureri la nivelul cavității bucale, dureri abdominale, cefalee, dureri osoase, dureri la nivelul tumorii)
- căderea părului (*alopecie*)
- roșeață sau durere la nivelul palmelor și tălpilor (*reacție cutanată mână-picior*)
- mâncărime sau erupție cutanată
- vomă
- sângerări (hemoragie inclusiv la nivelul creierului, tubului digestiv, tractului respirator)
- hipertensiune arterială sau creșteri ale tensiunii arteriale (*hipertensiune arterială*)
- infecții
- pierderea apetitului pentru alimente (*anorexie*)
- constipație
- dureri articulare (*artralgie*)
- febră
- scădere în greutate
- uscăciune a pielii

**Reacții adverse frecvente:** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- sindrom pseudogripal
- indigestie (*dispepsie*)
- dificultate la înghițire (*disfagie*)
- inflamații ale mucoasei bucale sau gură uscată, dureri la nivelul limbii (*stomatită și inflamație a mucoaselor*)
- valori scăzute ale calciului în sânge (*hipocalcemie*)
- valori scăzute ale potasiului în sânge (*hipokaliemie*)
- valori scăzute ale glucozei în sânge (*hipoglicemie*)
- dureri musculare (*mialgie*)
- senzații anormale la degetele mâinilor și picioarelor, inclusiv furnicături sau amorțeală (*neuropatie senzitivă periferică*)
- depresie
- dificultăți de erecție (*impotență*)
- modificări ale vocii (*disfonie*)
- acnee
- piele inflamată, uscată sau care se desprinde prin exfoliere (*dermatită, descuamarea pielii*)
- insuficiență cardiacă
- atac de cord (*infarct miocardic*) sau dureri în piept
- tinitus (țuit în urechi)
- insuficiență renală
- valori anormal de crescute ale proteinelor în urină (*proteinurie*)
- stare generală de slăbiciune sau pierderea puterii (*astenie*)
- scăderea numărului de globule albe din sânge (*leucopenie și neutropenie*)
- scăderea numărului de globule roșii din sânge (*anemie*)
- număr scăzut de plachete în sânge (trombocitopenie)
- inflamație a foliculilor de păr (*foliculită*)
- funcție tiroidiană scăzută (*hipotiroidism*)
- valori scăzute ale sodiului în sânge (*hiponatremie*)
- perturbarea simțului gustului (*disgeuzie*)
- înroșire la nivelul feței și adesea la nivelul altor zone ale pielii (*înroșirea tegumentelor*)
- secreții în exces la nivelul nasului (*rinoree*)
- arsuri în capul pieptului (*boala de reflux gastro-esofagian*)
- cancer al pielii (*keratoacantom/cancer de piele cu celule scuamoase*)
- îngroșarea stratului exterior al pielii (*hiperkeratoză*)
- contractarea bruscă, involuntară, a unui mușchi (*spasme musculare*)

**Reacții adverse mai puțin frecvente:** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- inflamația mucoasei gastrice (*gastrită*)
- dureri abdominale cauzate de pancreatită, inflamație a colecistului și/sau a căilor biliare

- colorația galbenă a pielii sau a albului ochilor (*icter*) cauzată de concentrația ridicată a pigmentului biliar în sânge (*hiperbilirubinemie*)
- reacții pseudoalergice (inclusiv reacții cutanate și urticarie)
- deshidratare
- creșterea sânilor (*ginecomastie*)
- dificultăți în respirație (*boală pulmonară*)
- eczemă
- funcție tiroidiană crescută (*hipertiroidism*)
- erupții cutanate multiple (*eritem polimorf*)
- tensiune arterială anormal de ridicată
- perforații la nivelul peretelui intestinal (*perforații gastro-intestinale*)
- inflamație reversibilă în partea posterioară a creierului, care poate fi asociată cu dureri de cap, alterarea stării de conștiență, convulsii și simptome vizuale, inclusiv pierderea acuității vizuale (*leucoencefalopatie posterioară reversibilă*)
- o reacție alergică bruscă, severă (*reacție anafilactică*)

**Reacții adverse rare:** pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- reacție alergică cu umflare a mucoaselor (de exemplu față, limbă) care poate provoca dificultate în respirație sau înghițire (*angioedem*)
- ritm cardiac anormal (*prelungire QT*)
- inflamare a ficatului care poate determina greață, vărsături, dureri abdominale și icter (*hepatită indusă medicamentos*).
- o erupție trecătoare pe piele asemănătoare cu arsurile solare care poate surveni pe pielea expusă anterior la radioterapie și care poate fi severă (*dermatită cauzată de iradiere*)
- reacții adverse grave ale pielii și / sau mucoaselor care pot include erupții dureroase și febră, inclusiv exfolierea extensivă a pielii (*sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică*)
- distrugerea anormală a mușchilor care poate duce la probleme renale (*rabdomioliză*)
- deteriorare la nivelul rinichiului, care determină eliminarea unor cantități mari de proteine (*sindrom nefrotic*)
- inflamarea vaselor de sânge la nivelul pielii care poate duce la înroșirea acestora (*vasculită leucocitoclastică*)

**Cu frecvență necunoscută:** frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- modificarea funcției creierului care poate fi asociată cu, de exemplu somnolență, modificări de comportament, sau confuzie (*encefalopatie*)
- lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge (*anevrisme și disecții de arteră*).
- greață, dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, aspect tulbure al urinei și oboseală (*sindrom de liză tumorală* (SLT)) (vezi pct. 2).

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Sorafenib Accord**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

**Nu utilizați acest medicament după data de expirare** înscrisă pe cutie și pe fiecare blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită nicio condiție specială de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Sorafenib Accord

- Substanța **activă** este sorafenib. Fiecare comprimat filmat conține 200 mg sorafenib (ca tosilat).
- **Celelalte** componente sunt:  
Nucleul comprimatului: croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, hipromeloză, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu. Vezi pct. 2 „Sorafenib Accord conține sodiu”.

Filmul comprimatului: hipromeloză (E464), macrogol (E1521), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fier (E172).

### Cum arată Sorafenib Accord și conținutul ambalajului

Comprimatele Sorafenib Accord 200 mg comprimate filmate sunt de culoare roșie, rotunde, biconvexe, cu margini oblice, cu diametrul de 12,0 mm, având ștanțat „H1” pe o parte și cealaltă parte neinscripționată.

Blistere din Aluminu-Aluminu perforate pe unități de dozaj într-o cutie de carton conținând 112 x 1 comprimate filmate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n  
Edifici Est, 6ª Planta  
08039 Barcelona  
Spania

### Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.  
ul.Lutomierska 50  
95-200, Pabianice  
Polonia

Pharmadox Healthcare Limited  
KW20A Kordin Industrial Estate  
Paola PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht  
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL /  
NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES  
Accord Healthcare S.L.U.  
Tel: +34 93 301 00 64

EL  
Win Medica A.E.  
Tel: +30 210 7488 821

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.