

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sorafenib Accord 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg szorafenibet tartalmaz filmtablettánként (szorafenib-tozilát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Vörös, kerek, bikonvex, metszett élű, 12,0 mm átmérőjű filmtabletta, az egyik oldalán „H1” mélynyomással, a másik oldala sima.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hepatocellularis carcinoma

A Sorafenib Accord májsejt carcinoma kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Vesesejtes carcinoma

A Sorafenib Accord olyan, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában szenvedő betegek kezelésére javallott, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelésre alkalmatlannak tekinthetők.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Sorafenib Accord-kezelésnek a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell történnie.

Adagolás

A Sorafenib Accord javasolt adagja felnőtteknek 400 mg szorafenib (két darab 200 mg-os tablett) naponta kétszer (amely összesen napi 800 mg adagnak felel meg).

A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező a hatás, illetve amíg elfogadhatatlan toxicitás nem lép fel.

Az adagolás módosítása

A feltételezett mellékhatások megszüntetéséhez szükségessé válhat a szorafenib-kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az adag csökkentése.

Amennyiben a hepatocellularis carcinoma (HCC) és az előrehaladott vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma, RCC) kezelése során dóziscsökkentés szükséges, a Sorafenib Accord adagját naponta egyszer adott két darab 200 mg-os szorafenib tablettára kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

A nem hematológiai jellegű mellékhatások enyhülését követően, a Sorafenib Accord dózisa emelhető.

Gyermekek és serdülők

A Sorafenib Accord biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

Időskorban (65 év feletti betegeknél) nincs szükség az adagolás módosítására.

Vesekárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség az adagolás módosítására. Dialízist igénylő betegekkal kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont).

A vesekárosodás kockázatának kitett betegeknél a folyadékháztartás és elektrolit-egyensúly monitorozása javasolt.

Májkárosodás

Child-Pugh A vagy B stádiumú (enyhe és közepesen súlyos) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adag módosítása. Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegekkal kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A Sorafenib Accord szájon át történő alkalmazásra szolgál.

A szorafenibet étkezéstől függetlenül, vagy alacsony vagy közepes zsírtartalmú étel elfogyasztása közben ajánlott bevenni. Amennyiben a beteg magas zsírtartalmú ételt kíván fogyasztani, a szorafenib tablettákat az étkezés előtt legalább 1 órával vagy az étkezés után 2 órával kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Dermatológiai toxicitás

A szorafenib leggyakoribb gyógyszer mellékhatása a kéz-láb bőrreakció (palmaris-plantaris erythrodysesthesia) és a bőrkiütés. A bőrkiütés és a kéz-láb bőrreakció általában CTC-szerinti (Common Toxicity Criteria – általános toxicitási kritériumok) 1. és 2. fokú, és rendszerint a szorafenib-kezelés első hat hetében jelentkeznek. A dermatológiai toxicitás helyi tüneti kezelésekkkel, a szorafenib-terápia átmeneti felfüggesztésével és/vagy az adag módosításával, vagy súlyos, illetve makacs esetekben a szorafenib-kezelés végleges leállításával kezelhető (lásd 4.8 pont).

Hypertonia

A szorafenibvel kezelt betegeknél az artériás hipertonia gyakoribb előfordulását figyelték meg. A magas vérnyomás általában enyhe vagy közepesen súlyos volt, a kezelés korai szakaszában alakult ki, és hagyományos antihypertensív terápiával kezelhető volt. A vérnyomást rendszeresen monitorozni kell, illetve szükség esetén az elfogadott protokoll alapján megfelelő kezelést kell biztosítani. Súlyos vagy nem szűnő hipertonia esetén, vagy az antihypertensív terápia ellenére kialakult hipertóniás krízisben mérlegelni kell a szorafenib-kezelés tartós beszüntetését (lásd 4.8 pont).

Aneurysma és arteria-dissectio

A vascularis endothelialis növekedési faktor (vascular endothelial growth factor – VEGF) - jelútgátlók alkalmazása a hipertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. A Sorafenib Accord-kezelés megkezdése előtt ezt a

kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Hypoglykaemia

Szorafenib-kezelés alatt beszámoltak vércukorszint-csökkenésről, ami egyes esetekben klinikai tünetekkel járt, és eszméletvesztés miatt kórházi ellátást igényelt. Tünetekkel járó hypoglykaemia esetén a szorafenib-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni. A cukorbetegség vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, és ez alapján megállapítani, hogy szükség van-e a cukorbetegség kezelésére szolgáló készítmény adagolásának módosítására.

Haemorrhagia

A szorafenib beadása után fokozódhat a vérzékenység kockázata. Ha bármilyen vérzéses esemény orvosi beavatkozást igényel, akkor mérlegelni kell a szorafenib-kezelés végleges leállítását (lásd 4.8 pont).

Cardialis ischaemia és/vagy infarctus

Egy randomizált, placebokontrollos, kettős vak vizsgálatban (1. vizsgálat, lásd 5.1 pont) a kezeléssel összefüggésben fellépő cardialis ischaemiás/infarctusos epizódok száma magasabb volt a szorafenib-csoportban (4,9%), mint a placebocsoportban (0,4%). A 3. vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a kezeléssel összefüggésben fellépő cardialis ischaemiás/infarctusos epizódok előfordulási gyakorisága 2,7% volt a szorafenib-csoportban, míg a placebocsoportban ez 1,3%. Azokat a betegeket, akik instabil coronaria-betegségben szenvedtek, illetve, akik a közelmúltban myocardialis infarctuson estek át, kizárták ezekből a vizsgálatokból. Azon betegeknél, ahol cardialis ischaemia/infarctus lépett fel, a szorafenib-kezelés átmeneti vagy végleges felfüggesztését kell mérlegelni (lásd 4.8 pont).

QT-intervallum megnyúlás

Kimutatták, hogy a szorafenib megnyújtja a QT/QTc-intervallumot (lásd 5.1 pont), ami a kamrai arrhythmia megnövekedett kockázatához vezethet. A szorafenib elővigyázatossággal alkalmazható olyan betegeknél, akiknél megnyúlt vagy megnyúlhat a QTc-távolság, mint például a veleszületett hosszú QT-szindrómában szenvedő betegek, nagy kumulatív dózisu antraciklin-kezelésben részesülő betegek, azok a betegek, akik bizonyos antiarrhythmia gyógyszereket vagy egyéb olyan gyógyszereket szednek, amelyek a QT megnyúlásához vezetnek, és azok, akiknek elektrolitzavarai vannak, pl. hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia. Ezeknél a betegeknél a szorafenib alkalmazásakor megfontolandó az elektrokardiogram és az elektrolitok (magnézium, kálium, kalcium) ellenőrzése a kezelés alatt.

Gastrointestinalis perforáció

A gastrointestinalis perforáció egy nem gyakori mellékhatás, amiről a szorafenibet szedő betegek kevesebb mint 1%-ánál számoltak be. Néhány esetben ez nem volt összefüggésbe hozható a nyilvánvaló intraabdominalis tumormal.

A szorafenib-kezelést ilyenkor fel kell függeszteni (lásd 4.8 pont).

Tumorlízis-szindróma (TLS)

A szorafenibvel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően TLS eseteiről számoltak be, néhány esetben halálos kimenetellel. A TLS kockázati tényezői közé tartozik a nagy tumorterhelés, a már meglévő krónikus veseelégtelenség, az oliguria, a dehidráció, a hypotonia és a savas vizelet. Ezeket a betegeket szoroson monitorozni kell, és amennyiben klinikailag indokolt, a kezelést azonnal meg kell kezdeni, valamint fontolóra kell venni a profilaktikus folyadékpótlást.

Májkárosodás

A Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. Mivel a szorafenib főként a májon keresztül ürül ki a szervezetből, a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél fokozottabb lehet a gyógyszer-expozíció (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Egyidejű warfarin-kezelés

Ritkán vérzéses epizódokról, illetve a nemzetközi normalizált arány (International Normalised Ratio – INR) emelkedéséről számoltak be olyan betegeknél, akik a szorafenib-terápia idején egyidejűleg warfarint szedtek. Az egyidejű warfarin- vagy fenpropakumon-kezelésben részesülő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a protrombin időt, illetve az INR változásait, illetve figyelni kell a klinikai vérzéses epizódokat (lásd 4.5. és 4.8 pont).

Sebgyógyulási szövődmények

Nem végeztek célzott vizsgálatokat a szorafenib sebgyógyulásra kifejtett hatásával kapcsolatban. Nagyobb sebészeti beavatkozások előtt, elővigyázatossági intézkedésként javasolt átmenetileg felfüggeszteni a szorafenib-kezelést. Korlátozottak a klinikai tapasztalatok azt illetően, hogy a sebészeti beavatkozás után mennyi idő múlva célszerű a kezelést folytatni. Ezért nagyobb műtet követően a megfelelő sebgyógyulás függvényében – klinikai mérlegelés alapján kell dönteni a szorafenib-kezelés folytatásáról.

Idősek

Veseelégtelenség előfordulásáról számoltak be. Mérlegelni kell a vesefunkció monitorozását.

Gyógyszerkölcsönhatás

A szorafenib elővigyázatossággal adható együtt olyan készítményekkel, amelyek fő lebomlási/kiürülési útja az UGT1A1 (pl. irinotekán) vagy az UGT1A9 útvonal (lásd 4.5 pont).

Elővigyázatosság ajánlott, amikor a szorafenibet docetaxellel adják együtt (lásd 4.5 pont).

A neomicin vagy más – a gastrointestinalis mikroflóra jelentős ökológiai zavarát előidéző – antibiotikumok egyidejű alkalmazása a szorafenib csökkent biohasznosulásához vezethet (lásd 4.5 pont). A szorafenib csökkent plazmakoncentrációja által okozott kockázatot figyelembe kell venni az antibiotikum kezelés megkezdése előtt.

A laphámsejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetén magasabb halálozást jelentettek a szorafenib és platina-alapú kemoterápiák kombinált alkalmazásakor. Két randomizált, nem kissejtes tüdőrákban szenvedő, laphámsejtes karcinomás betegek alsóportját értékelő klinikai vizsgálat alapján azt találták, hogy a karboplatin/paklitaxel-kezelésben részesülő, hozzáadott terápiaként szorafenibbel kezelt betegek esetén a teljes túlélés relatív házárda 1,81 (95%-os CI 1,19 – 2,74), míg a gemcitabin/ciszplatin-kezelésben részesülő, hozzáadott terápiaként szorafenibbel kezelt betegek esetén a teljes túlélés relatív házárda 1,22 (95%-os CI 0,82 – 1,80) volt. Egyetlen halálok sem dominált, de nagyobb gyakorisággal jelentkezett légzési elégtelenség, vérzés és fertőzésekkel kapcsolatos mellékhatás a szorafenib platina-alapú kemoterápiához történő hozzáadásakor.

Betegségspecifikus figyelmeztetések

Vesesejtes carcinoma

Az MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognosztikai csoport szerinti magas kockázatú betegeket nem vonták be a vesesejtes carcinoma III. fázisú klinikai vizsgálatába (lásd az 1. vizsgálatot az 5.1 pontban), így ezen betegek előny-kockázat profilját nem értékelték.

Információ az egyes összetevőkről

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Enzim induktorok

Egyszeri szorafenib adag beadását megelőző 5 napban rifampicin alkalmazása átlagosan 37%-kal csökkentette a szorafenib AUC-értékét. Egyéb, a CYP3A4 izoenzim aktivitását és/vagy a glükuronidációt serkentő induktorok (pl. *Hypericum perforatum* azaz közönséges orbáncfű, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, dexametazon) ugyancsak fokozhatják a szorafenib lebomlását, ezzel csökkentve a szorafenib koncentrációt.

CYP3A4 inhibitorok

7 napon át, napi egyszer adott ketokonazol – a CYP3A4 potens inhibitora – egészséges férfi önkénteseknél nem okozott változást az egyszeri 50 mg szorafenib átlagos AUC-jében. Ezen adatok alapján feltételezhető, hogy a szorafenib és a CYP3A4 inhibitorok között nem alakul ki farmakokinetikai kölcsönhatás.

CYP2B6, CYP2C8 és CYP2C9 szubsztrátok

A szorafenib *in vitro* hasonló potenciállal gátolta a CYP2B6, CYP2C8 és CYP2C9 izoenzimeket. Mindemellett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban napi kétszer 400 mg szorafenib és ciklofoszfamid (CYP2B6 szubsztrát) vagy paklitaxel (CYP2C8 szubsztrát) egyidejű alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős gátlást. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a napi kétszeri 400 mg javasolt dózisban adott szorafenib *in vivo* valószínűleg nem inhibitora a CYP2B6 vagy CYP2C8 izoenzimeknek.

Továbbá a szorafenibbel és warfarinnal (CYP2C9 szubsztrát) történő egyidejű kezelés a placebohoz viszonyítva nem eredményezett változásokat az átlagos PT-INR-ben. Ennek megfelelően a szorafenib klinikailag releváns *in vivo* CYP2C9-gátlásának kockázata is várhatóan alacsony. Ettől függetlenül, a warfarinnal vagy fenprokumonnal kezelt betegek INR-értékét rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

CYP3A4, CYP2D6 és CYP2C19 szubsztrátok

A szorafenib és midazolám (citokróm CYP3A4 szubsztrát), dextrometorfán (citokróm CYP2D6 szubsztrát) vagy omeprazol (citokróm CYP2C19 szubsztrát) együttes alkalmazása nem módosította ezen hatóanyagok koncentrációját. Ez azt jelzi, hogy a szorafenib nem inhibitora és nem induktora ezeknek a citokróm P450 izoenzimeknek. Ezért nem várható klinikai farmakokinetikai interakció a szorafenib és ezen enzimek szubsztrátjai között.

UGT1A1 és UGT1A9 szubsztrátok

In vitro, a szorafenib az UGT1A1-en és az UGT1A9-en keresztül gátolta a glükuronidációt. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert (lásd alább és 4.4 pont).

In vitro CYP-enzimindukciós vizsgálatok

A CYP1A2 és a CYP3A4 aktivitása nem változott, amikor emberi hepatocytákat szorafenibbel kezelték, amely arra utal, hogy a szorafenib feltehetőleg nem induktora a CYP1A2 és a CYP3A4 izoenzimeknek.

P-gp-szubsztrátok

A szorafenib *in vitro* gátló hatást mutatott a p-glikoprotein (P-gp) transzportfehérjére. Nem zárható ki, hogy szorafenibbel egyidejű kezelés során a P-gp szubsztrátjainak, például a digoxinnak a plazmakoncentrációja emelkedni fog.

Egyéb daganatellenes gyógyszerekkel kombinált alkalmazás

A klinikai vizsgálatok során a szorafenibet többféle daganatellenes készítménnyel együtt adva próbálták ki, így pl. gemcitabinnal, ciszplatinnal, oxaliplatinnal, paklitaxellel, karboplatin, kapecitabinnal, doxorubicinnal, irinotekánnal, docetaxellel és ciklofoszfamiddal, utóbbiakat szokásos adagolásban alkalmazva. A szorafenibnek nem volt klinikailag releváns hatása a gemcitabin, a ciszplatin, a karboplatin, az oxaliplatin és a ciklofoszfamid farmakokinetikájára.

Paklitaxel/karboplatin

Paklitaxel (225 mg/m²) és karboplatin (AUC = 6) szorafenibbel (naponta kétszer ≤ 400 mg) történő együttes adása, a szorafenib adagolásában tartott 3 napos szünettel adva (a paklitaxel és a karboplatin adása napján és az azt megelőző két napon), nem gyakorolt jelentős hatást a paklitaxel farmakokinetikájára.

A paklitaxel (225 mg/m², 3 hetente egyszer) és a karboplatin (AUC = 6) szorafenibbel (naponta kétszer 400 mg, a szorafenib adagolásában tartott szünet nélkül) történő együttes adása a szorafenib-expozíció 47%-os emelkedését, a paklitaxel-expozíció 29%-os emelkedését és a 6-OH paklitaxel-expozíció 50%-os emelkedését eredményezte. A karboplatin farmakokinetikája változatlan maradt.

Ezek az adatok arra utalnak, hogy nem szükséges a dózis módosítása, ha a paklitaxelt és a karboplatint szorafenibbel együtt adják, a szorafenib adagolásában tartott 3 napos szünettel (a paklitaxel és a karboplatin adása napján és az azt megelőző két napon). A szorafenib adagolásában tartott szünet nélküli együttes adagolás esetén a szorafenib- és a paklitaxel-expozíció emelkedésének klinikai jelentősége nem ismert.

Kapecitabin

A kapecitabin (naponta kétszer 750–1050 mg/m², minden 21 nap 1–14 napján) és a szorafenib (naponta kétszer 200 vagy 400 mg, folyamatos, megszakítás nélküli adása) együttes alkalmazása nem okozott jelentős változást a szorafenib expozíciójában, de 15-50%-kal növelte a kapecitabin expozícióját, és 0-52%-kal növelte az 5-FU expozícióját. Ezeknek, a kapecitabin és az 5-FU expozíciójában a szorafenibbel történő együttes adásakor bekövetkező kicsi, közepes mértékű emelkedéseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Doxorubicin/Irinotekán

Szorafenib és doxorubicin együttes alkalmazása az utóbbi hatóanyag esetében az AUC-értékének 21%-os emelkedését eredményezte. Irinotekánnal együtt alkalmazva, melynek aktív metabolitja, az SN-38 ugyancsak az UGT1A1 útvonalon bomlik tovább, az SN-38 AUC-je 67-120%-os, az irinotekán AUC-je 26-42%-os növekedést mutatott. A fenti eredmények klinikai jelentősége nem ismert (lásd 4.4 pont).

Docetaxel

A docetaxelt (21 naponta egyszer 75 vagy 100 mg/m²-t adva) szorafenibbel együtt adva (naponta kétszer 200 mg vagy kétszer 400 mg-ot beadva, a docetaxel 21 napos ciklus 2. napjától a 19. napjáig, 3 napos szünettel a docetaxel adagolás környékén) 36-80%-kal emelte meg a docetaxel AUC-értékét és 16-32%-kal növelte a docetaxel C_{max}-értékét. A szorafenib elővigyázatossággal adható együtt docetaxellel (lásd 4.4 pont).

Más szerekkel történő kombináció

Neomicin

A neomicin – a gastrointestinalis flóra eradikálására alkalmazott nem szisztémás mikrobaellenes szer – egyidejű alkalmazása befolyásolja a szorafenib enterohepatikus körforgását (lásd 5.2 pont, Lebomlás és kiürülés), ami csökkent szorafenib-expozícióhoz vezet. Öt napos neomicin-kezelésben részesülő egészséges önkénteseknél a szorafenib átlagos expozíciója 54%-kal csökkent. Más antibiotikumok hatását nem vizsgálták, de az valószínűleg a glükuronidáz aktivitással rendelkező mikroorganizmusokat gátló képességüktől függhet.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a szorafenibbel kapcsolatban. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak, ideértve a malformációkat is (lásd 5.3 pont). Patkányoknál kimutatták, hogy a szorafenib és metabolitjai átjutnak a placentán, és várhatóan magzati károsodást okoznak. A szorafenibet a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak ha arra egyértelműen szükség van, gondosan mérlegelve az anya állapotát és a magzatot érintő kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a szorafenib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatoknál a szorafenib és/vagy metabolitjai kiválasztódtak az anyatejbe. Tekintettel arra, hogy a szorafenib károsíthatja a csecsemő növekedését és fejlődését (lásd 5.3 pont), a szorafenib-kezelés idején a nők nem szoptathatnak.

Termékenység

Az állatkísérletek eredményei továbbá arra utalnak, hogy a szorafenib csökkenti a férfiak nemzőképességét, illetve a nők fogamzóképességét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nincs arra bizonyíték, hogy a szorafenib befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A legfontosabb súlyos mellékhatások a myocardialis infarctus/ischaemia, gastrointestinalis perforatio, gyógyszer indukálta hepatitis, haemorrhagia és a hypertonia/hypertoniás krízis voltak.

A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, kimerültség, alopecia, fertőzés, a kéz-láb bőrreakció (a MedDRA terminológia szerint palmo-plantaris erythroaesthesia) és a kiütés voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az összetett klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatásokat az 1. táblázat tartalmazza (a MedDRA) szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításában. A gyakorisági csoportok a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: Az összetett klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél jelentett és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származó mellékhatások

Szervrendszerenkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	fertőzés	folliculitis			
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lymphopenia	leukopenia neutropenia anaemia thrombocytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenységi reakciók (pl. bőrreakciók, csalánkiütés) anaphylaxiás reakció	angiooedema	
Endokrin betegségek és tünetek		hypothyreosis	hyperthyreosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	anorexia hypo-phosphataemia	hypocalcaemia hypokalaemia hyponatraemia hypoglykaemia	dehydratio		tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek		depresszió			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		perifériás szenzoros neuropathia dysgeusia	reverzibilis hátulsó leuko-encephalopathia *		encephalopathia ^o
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus			

Szervrendszerekénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pangásos szív-elégtelenség* myocardialis ischaemia és infarctus*		QT-megnyúlás	
Érbetegségek és tünetek	haemorrhagia (ideértve gastrointestinalis*, légúti* és agyvérzés*) hypertonia	kipirulás	hypertoniás krízis*		aneurysma és arteria-dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		orrfolyás dysphonia	interstitialis tüdőbetegség jellegű esetek* (pl. pneumonitis, irradiációs pneumonitis, akut légzési distress stb.)		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés hányinger hányás székrekedés	stomatitis (pl. szájszárazság, glossodynia) dyspepsia dysphagia gastrooesophagealis reflux-betegség	pancreatitis gastritis gastrointestinalis perforációk*		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			megemelkedett bilirubinszint és sárgaság, cholecystitis, cholangitis	gyógyszer indukálta hepatitis*	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	száraz bőr kiütés alopecia kéz-láb bőrreakció** erythema viszketés	keratoacanthoma/ laphámsejtes bőrrák hólyagos dermatitis akne a bőr hámlása hyperkeratosis	ekzema erythema multiforme	a besugárzott bőr túlérzékenysége („radiation recall dermatitis”) Stevens–Johnson-szindróma leukocytoclastic vasculitis toxicus epidermalis necrolysis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	ízületi fájdalom	izomfájdalom izomgörcsök		rhabdomyolysis	

Szervrendszerekénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		veseelégtelenség proteinuria		nephrosis szindróma	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		merevedési zavar	gynaecomastia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	kimerültség fájdalom (beleértve a száj, hasi és csontfájdalmat, daganatfájdalmat és fejfájást) láz	asthenia influenzaszerű megbetegedés nyálkahártyagyulladás			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	testtömegcsökkenés fokozott amilázaktivitás fokozott lipázaktivitás	átmeneti transzaminázaktivitás-fokozódás	átmeneti alkalikus foszfatázaktivitás-fokozódás a vérben kóros INR, kóros protrombinszint		

* A mellékhatások életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek lehetnek. Ezek az események nem gyakoriak vagy a nem gyakorinál is ritkábban fordulnak elő.

** A kéz-láb bőrreakció a palmaris-plantaris erythrodysesthesia szindrómának felel meg a MedDRA terminológia szerint.

o Az eseteket a forgalomba hozatalt követően jelentették.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Pangásos szívelégtelenség

A cég által szponzorált klinikai vizsgálatok során a szorafenibbel kezelt betegek (N = 2276) 1,9%-ánál jelentettek nemkívánatos eseményként pangásos szívelégtelenséget. A 11213. számú (RCC) vizsgálatban a pangásos szívelégtelenséget a szorafenibbel kezelt betegek 1,7%-ánál és a placebót kapó betegek 0,7%-ánál jelentették mellékhatásként. A 100554. számú (HCC) vizsgálatban a szorafenibbel kezelt betegek 0,99%-ánál és a placebót kapó betegek 1,1%-ánál jelentettek ilyen mellékhatást.

A különleges betegcsoportokkal kapcsolatos további információk

A klinikai vizsgálatok során bizonyos gyógyszer mellékhatások, úgymint a kéz-láb bőrreakció, hasmenés, alopecia, testtömegcsökkenés, hypertonia, hypocalcaemia és keratoacanthoma/a bőr laphámsejtes carcinómája, lényegesen nagyobb gyakorisággal fordultak elő differenciált pajzsmirigy carcinómában szenvedő betegeknél, mint a vesesejtes vagy hepatocellularis carcinomás betegekkel végzett vizsgálatokban.

Laboratóriumi vizsgálatok eltérései HCC-s (3. vizsgálat) és RCC-s (1. vizsgálat) betegek körében

Gyakran számoltak be emelkedett lipáz- és amilázértékekről. A nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (Common Toxicity Criteria Adverse Event, CTCAE) szerinti 3. és 4. fokú lipázaktivitás-emelkedés fordult elő a szorafenibbel kezelt csoportban a betegek 11%-ánál az 1. vizsgálatban (RCC), illetve 9%-ánál a 3. vizsgálatban (HCC), szemben a placebocsoportban megfigyelt 7%-kal (RCC), illetve 9%-kal (HCC). CTCAE szerinti 3. és 4. fokú amilázaktivitás-emelkedésről számoltak be a szorafenibbel kezelt csoportban a betegek 1%-ánál az 1. vizsgálatban ill. 2%-ánál a 3. vizsgálatban, szemben a mindkét placebocsoportban megfigyelt 3%-kal. Az 1. vizsgálatban klinikai pancreatitis megjelenéséről számoltak be a 451 szorafenib-kezelésben részesülő beteg közül 2 esetben (CTCAE 4. fokú), míg a 3. vizsgálatban 297 szorafenib-kezelésben részesülő beteg közül 1 esetben (CTCAE 2. fokú), illetve az 1. vizsgálat placebocsoportjában 451 beteg közül 1 esetben (CTCAE 2. fokú).

A hypophosphataemia nagyon gyakran volt megfigyelhető a laboratóriumi vizsgálatok során, a szorafenibbel kezelt betegek 45%-ánál, illetve 35%-ánál fordult elő az 1. és a 3. vizsgálatban, szemben a placebót kapó csoport 12%-ával, illetve 11%-ával az 1. és a 3. vizsgálatban. CTCAE 3. fokú hypophosphataemia (1-2 mg/dl) az 1. vizsgálatban a szorafenibbel kezelt csoportban a betegek 13%-ánál, illetve a placebocsoportban lévő betegek 3%-ánál fordult elő, míg a 3. vizsgálatban a szorafenibbel kezelt csoportban a betegek 11%-ánál, illetve a placebocsoportban betegeinek 2%-ánál fordult elő. CTCAE 4. fokú hypophosphataemiáról (< 1 mg/dl) az 1. vizsgálatban sem a szorafenibbel kezelt csoportban, sem a placebocsoportban nem számoltak be, míg a 3. vizsgálatban a placebocsoportban 1 eset fordult elő. A szorafenib-kezelés alatt fellépő hypophosphataemia eredete ismeretlen.

CTCAE 3. és 4. fokú laboratóriumi eltérések a szorafenibbel kezelt betegek $\geq 5\%$ -ánál fordultak elő, beleértve a lymphopeniát és a neutropeniát.

Hypocalcaemiáról az 1. és 3. vizsgálatok során a szorafenibbel kezelt betegek 12%-ánál, illetve 26,5%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 7,5%-ánál, illetve 14,8%-ánál számoltak be. A jelentett hypocalcaemia többnyire enyhe fokú volt (CTCAE 1. és 2. fokú). CTCAE 3. fokú hypocalcaemia az 1. és 3. vizsgálatok során (6,0–7,0 mg/dl) a szorafenibbel kezelt betegek 1,1%-ánál, illetve 1,8%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 0,2%-ánál, valamint 1,1%-ánál, míg 4. fokú hypocalcaemia (< 6,0 mg/dl) a szorafenibbel kezelt betegek 1,1%-ánál, illetve 0,4%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 0,5%-ánál, illetve 0%-ánál fordult elő. A szorafenibbel kapcsolatos hypocalcaemia etiológiája nem ismert.

Az 1. és 3. vizsgálatban csökkent káliumszintet figyeltek meg a szorafenibbel kezelt betegek 5,4%-ánál, illetve 9,5%-ánál, míg azoknál, akik placebót kaptak ez az érték sorrendben 0,7%, illetve 5,9% volt. A jelentett hypokalaemiás esetek többnyire enyhe fokúak voltak (CTCAE 1. fokú). Ezekben a vizsgálatokban CTCAE 3. fokú hypokalaemia a szorafenibbel kezelt betegek 1,1%-ánál, illetve 0,4%-ánál, míg a placebocsoportban a betegek 0,2%-ánál, illetve 0,7%-ánál lépett fel. CTCAE 4. fokú hypokalaemiáról nem számoltak be.

Laboratóriumi vizsgálatok eltérései DTC-s betegeknél (5. vizsgálat)

A szorafenibbel kezelt betegek 35,7%-ánál számoltak be hypocalcaemiáról, míg a placebóval kezelt betegeknél ez az arány 11,0% volt. A hypocalcaemiás esetek többsége enyhe fokú volt. A CTCAE szerinti 3. fokú hypocalcaemia a szorafenibbel kezelt betegek 6,8%-ánál, míg a placebocsoport betegeinek 1,9%-ánál fordult elő, továbbá a CTCAE szerinti 4. fokú hypocalcaemia a szorafenibbel kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebocsoport betegeinek 1,0%-ánál fordult elő.

Az 5. vizsgálat során észlelt és klinikailag releváns egyéb laboratóriumi eltérések a 2. táblázatban kerülnek feltüntetésre.

2. táblázat: DTC-s betegeknél (5. vizsgálat), a kettős vak időszakban jelentett, a kezeléssel összefüggésben fellépő laboratóriumi vizsgálati eltérések

Laboratóriumi paraméter, (a vizsgált minták %-ában)	Szorafenib N = 207			Placebo N = 209		
	Összes súlyossági fok*	3. fokú *	4. fokú *	Összes súlyossági fok*	3. fokú*	4. fokú*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek						
Anaemia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Thrombocytopenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymphopenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek						
Hypokalaemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypophosphataemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek						
Emelkedett bilirubinszint	8,7	0	0	4,8	0	0
Emelkedett ALT-szint	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Emelkedett AST-szint	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei						
Emelkedett amilázszint	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Emelkedett lipázszint	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* A nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), 3.0-s változat

** A szorafenib alkalmazása mellett előforduló hypophosphataemia etiológiája nem ismert.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A szorafenib túladagolás esetén nincs specifikus kezelés. A szorafenib klinikailag vizsgált napi maximális adagja kétszer 800 mg. Az ennél az adagnál megfigyelt mellékhatások főként a hasmenés és a bőrtünetek voltak. Túladagolás gyanúja esetén a szorafenib-kezelést abba kell hagyni, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok. ATC kód: L01EX02

A szorafenib egy multikináz inhibitor, amely *in vitro* és *in vivo* körülmények között is antiproliferatív és antiangiogén hatásúnak bizonyult.

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A szorafenib egy multikináz inhibitor, amely *in vivo* csökkentette a daganatos sejtek proliferációját. A szorafenib gátolja a tumor növekedését számos humán xenograft esetén csecsemőmirigy nélküli egerekben, amely hatás a tumor angiogenezisének csökkenésével társul. A szorafenib gátolja a tumorsejtekben lévő célpontok aktivitását (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT és FLT-3), illetve a daganat érellátásában lévőket (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 és PDGFR- β). A RAF kinázok szerin/treonin kinázok, míg a c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 és a PDGFR- β receptor tirozin kinázok.

Klinikai hatásosság

A szorafenib klinikai biztonságosságát és hatásosságát hepatocellularis carcinómában (HCC), valamint előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinómában (RCC) szenvedő betegek esetében vizsgálták.

Májsejt carcinoma

A 3. vizsgálat (100554-es vizsgálat) egy III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 602 májsejt carcinómában szenvedő beteggel elvégzett vizsgálat volt. A szorafenibbel kezelt betegek és a placebocsoportba tartozó betegek demográfiai és a betegségre vonatkozó kiindulási adatai az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) státusz (státusz 0: 54% vs. 54%, státusz 1: 38% vs. 39%, státusz 2: 8% vs. 7%), a TNM-stádium (I. stádium < 1% vs. < 1%, II. stádium: 10,4% vs. 8,3%, III. stádium: 37,8% vs. 43,6%, IV. stádium 50,8% vs. 46,9%), valamint a BCLC- (Barcelona Clinic Liver Cancer) stádium (B stádium: 18,1% vs. 16,8%, C stádium: 81,6% vs. 83,2%, D stádium: < 1% vs. 0%) tekintetében hasonlóak voltak.

A vizsgálatot a teljes túlélés (overall survival – OS) egy előre tervezett interim analízisét követően fejezték be, amikor az OS-érték átlépte az előre meghatározott hatásossági küszöböt. Ez az OS-analízis a szorafenib statisztikailag szignifikáns előnyét mutatta ki a placebóval szemben (relatív házárd: 0,69, $p = 0,00058$, lásd 3. táblázat).

Ebben a vizsgálatban csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre Child-Pugh B stádiumú májkárosodásban szenvedő betegek esetében, míg csupán egyetlen, Child-Pugh C stádiumú májkárosodásban szenvedő beteg került bevonásra.

3. táblázat: A 3. vizsgálat (100554.) hatékonysági eredményei hepatocellularis carcinómában

Hatékonysági Paraméter	Szorafenib (N = 299)	Placebo (N = 303)	P-érték	HR (95%-os CI)
Teljes túlélési (OS) [medián, hét (95%-os CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
A progresszióig eltelt idő (TTP) [medián, hetek (95%-os CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI=konfidenciaintervallum, HR=relatív házárd (szorafenib placebóval szemben)

* statisztikailag szignifikáns ahol a p-érték az előre meghatározott 0,0077 O'Brien Fleming határérték alatt maradt

** független radiológiai értékelés

Egy második III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (a 4-es, 11849 sz. vizsgálat) során értékelték a szorafenib klinikai hatásosságát 226 előrehaladott hepatocellularis carcinómában szenvedő beteg esetében. Ez a vizsgálat – amit Kínában, Koreában és Tajvanban végeztek - megerősítette a 3. vizsgálat eredményeit a szorafenib kedvező előny-kockázat profiljára vonatkozóan (HR [OS] 0,68, $p = 0,01414$).

Az előre meghatározott rétegződési faktorok (ECOG státusz, a makroszkópikus vaszkuláris invázió jelenléte vagy hiánya, és/vagy extrahepatikus tumor terjedés) vonatkozásában a HR a 3. és a 4. vizsgálatban egyaránt következetesen a szorafenib esetében volt kedvezőbb a placebohoz képest. A felderítő alcsoport analízisek azt mutatták, hogy a kiinduláskor távoli metasztázissal rendelkező betegek esetében a kezelés hatásossága kevésbé volt kifejezett.

Vesesejtes carcinoma

A szorafenib biztonságosságát és hatásosságát előrehaladott stádiumú vesesejtes carcinomában (RCC) szenvedő betegeknél 2 klinikai vizsgálatban vizsgálták.

Az 1. vizsgálat (11213. sz. vizsgálat) egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 903 beteg bevonásával elvégzett vizsgálat volt. Kizárólag olyan betegeket vontak be, akik egyértelműen vesesejtes carcinomában szenvedtek, és akik alacsony vagy közepes MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognosztikai csoportba tartoztak. Az elsődleges végpont a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) voltak. A betegeknek körülbelül a felénél az ECOG teljesítménystátusz 0 volt, a másik fele pedig alacsony MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognosztikai csoportba tartozott. A PFS kiértékelését egy független radiológusokból álló csoport végezte a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – terápiás válasz értékelési kritériumok, szolid tumorok esetén) kritériumok alapján, akik a betegek kezelési módját nem ismerték. A PFS elemzést 769 betegnél 342 alkalommal végezték el. Az átlagos PFS azoknál a betegeknél, akiket a szorafenib-csoportba randomizáltak 167 nap volt, míg a placebocsoportban 84 nap (HR = 0,44; 95%-os CI: 0,35-0,55; $p < 0,000001$). Az életkor, az MSKCC prognosztikai csoport státusz, az ECOG pontszám és a korábbi kezelés nem befolyásolták a kezelés hatásának mértékét.

Az általános túlélés időközi elemzését (második időközi elemzés) a 903 betegből 367 elhalálása után végezték el. A névleges alfa-érték ennél az elemzésnél 0,0094 volt. A medián túlélés 19,3 hónap volt a szorafenib-csoportba randomizált betegek körében és 15,9 hónap a placebocsoportban (HR = 0,77; 95%-os CI: 0,63-0,95; $p = 0,015$). Az elemzés idején mintegy 200 beteget helyeztek át a placebocsoportból a szorafenib-csoportba (keresztezett vizsgálat).

A 2. vizsgálat egy II. fázisú, kezelés-megszakításos vizsgálat volt, amelyet metasztázisos malignitásokban, többek között vesesejtes carcinomában (RCC) szenvedő betegekkkel végeztek. Azokat a betegeket, akiknek betegsége stabilnak mutatkozott a szorafenib-terápia mellett, placebo, illetve további szorafenib-kezelési csoportba randomizálták. Az RCC-s betegek progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt a szorafenib kezelési csoportban (163 nap), mint a placebocsoportban (41 nap) ($p = 0,0001$, HR [relatív hazard] = 0,29).

QT-intervallum megnyúlása

Egy klinikai farmakológiai vizsgálatban 31 betegnél mérték a kiindulási (vizsgálatot megelőző) és a vizsgálatot követő QT/QTc-értékeket. Egyetlen 28 napos kezelési ciklust követően, a maximális szorafenib-koncentráció ideje alatt a QTcB meghosszabbodása 4 ± 19 ms, a QTcF meghosszabbodása pedig 9 ± 18 ms volt a vizsgálatot megelőző placebokezeléshez viszonyítva. A vizsgálatot követő EKG-monitorozás alatt (lásd 4.4 pont) egyik betegnél sem mutatkozott 500 msec feletti QTcB- vagy QTcF-érték.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a szorafenibet tartalmazó referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a vese- és vesemedence carcinoma (kivéve nephroblastoma, nephroblastomatosis, világossejtes sarcoma, mesoblasticus nephroma, renalis medullaris carcinoma és a vese rhabdoid tumora), és a máj- és intrahepatikus epevezeték carcinoma (kivéve hepatoblastoma) indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A szorafenib tablettát követően az orális oldathoz viszonyított átlagos relatív biohasznosulás 38-49%. Az abszolút biohasznosulás nem ismert. Szájon át történő bevételt követően körülbelül 3 órán belül alakul ki a szorafenib maximális plazmakoncentrációja. Zsíros ételekkel együtt bevételével felszívódása 30%-kal csökken az éhomi bevételhez képest.

Az átlagos C_{max} és AUC napi 2×400 mg adagok felett az arányosnál kisebb mértékben növekszik. A szorafenib humán plazmafehérjekötődése *in vitro* 99,5%.

7 napon át, napi többszöri szorafenib adag beadását követően az akkumuláció 2,5-7-szerese az egyszeri adag beadását követő akkumulációnak. A szorafenib 7 napon belül éri el a dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációt, ahol az átlagos koncentrációk maximális és minimális értékeinek aránya kevesebb mint 2.

A napi kétszer 400 mg-os dózisban alkalmazott szorafenib egyensúlyi koncentrációit DTC-s, RCC-s és HCC-s betegeknél értékelték. A DTC-s betegeknél észlelték a legmagasabb átlagos koncentrációt (nagyjából kétszer akkora, mint az RCC-s és HCC-s betegeknél), bár az összes daganattípus esetén magas volt a variabilitás. A DTC-s betegeknél észlelt magasabb koncentráció magyarázata nem ismert.

Biotranszformáció és elimináció

A szorafenib eliminációs felezési ideje körülbelül 25-48 óra. A szorafenib elsődlegesen a májban metabolizálódik CYP3A4 által mediált oxidációval, illetve UGT1A9 által mediált glükuronidációval. A szorafenib konjugátumok széthasadhatnak a gastrointestinalis traktusban a bakteriális glükuronidáz aktivitás révén, ami lehetővé teszi a nem konjugált hatóanyag reabszorpcióját. Kimutatták, hogy az egyidejűleg alkalmazott neomicin befolyásolhatja ezt a folyamatot, 54%-kal csökkentve a szorafenib átlagos biohasznosulását.

A dinamikus egyensúlyi állapotban a plazmában keringő, kimutatható hatóanyag 70-85%-a változatlan szorafenib.

A szorafenib nyolc metabolitját azonosították, amelyek közül ötöt a plazmából mutattak ki. A szorafenib keringésben lévő fő metabolitja a piridin-N-oxid, amely *in vitro* körülmények között a szorafenibhez hasonló hatásosságot mutat. Dinamikus egyensúlyi állapotban ez a metabolit teszi ki a keringésből kimutatható hatóanyag 9-16%-át.

100 mg szorafenib orális oldat formájában történő bevétele esetén az adag 96%-a 14 napon belül visszanyerhető volt, a kiürült mennyiség 77%-a a székletben, 19%-a a vizeletben választódott ki, glükuronid metabolitok formájában. A változatlan formában ürülő szorafenib, amely a bevett adag 51%-a, a székletből volt kimutatható, a vizeletből nem, amely azt jelzi, hogy a változatlan hatóanyag epével történő kiválasztódásának szerepe lehet a szorafenib kiürülésében.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

A demográfiai adatok alapján nincs összefüggés a gyógyszer farmakokinetikája, illetve az életkor (65 éves korig), a nem, valamint a testtömeg között.

Gyermekek és serdülők

Nem végeztek vizsgálatokat a szorafenib farmakokinetikájára vonatkozóan gyermekeknél és serdülőknél.

Rassz

A kaukázusi és az ázsiai betegek farmakokinetikai paramétereik között nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket.

Vesekárosodás

Négy, I. fázisú vizsgálat során a szorafenib dinamikus egyensúlyi koncentrációja hasonló volt az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a normál veseműködésű vizsgálati alanyokhoz hasonlítva. Egy klinikai farmakológiai vizsgálat során (napi egyszeri 400 mg szorafenib adagolás mellett) nem találtak összefüggést a szorafenib-expozíció és a vese funkció között normál vese funkciójú betegek, illetve enyhe, közepesen súlyos és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Dialízisre szoruló betegekről nem állnak rendelkezésre adatok.

Májkárosodás

Child-Pugh A vagy B (enyhe-közepes) stádiumú májkárosodásban és hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő betegek esetén a kialakult expozíció mértéke hasonló volt és ugyanabba a tartományba esett, mint ami a normál májfunkciójú betegeknél mérhető. A szorafenib farmakokinetikája (FK) a hepatocellularis carcinomában nem szenvedő Child-Pugh A és B stádiumú betegek esetén hasonló volt az egészséges önkénteseknél tapasztalt farmakokinetikához. A Child-Pugh C (súlyos) stádiumú májkárosodásban szenvedő betegekkkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. Mivel a szorafenib főként a májon keresztül ürül ki a szervezetből, ebben a betegpopulációban fokozott gyógyszer-expozíció lehetséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A szorafenib preklinikai biztonságosságát egereknél, patkányoknál, kutyáknál és nyulaknál vizsgálták. Ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban a várható klinikai expozíció alatti expozíció (AUC összehasonlítás alapján) esetén elváltozásokat (degeneráció és regeneráció) figyeltek meg a különböző szervekben.

Fiatal és fejlődésben lévő kutyáknál ismételt adagolást követően, a klinikai expozíció alatti expozíció esetén, a csontokra és fogakra gyakorolt hatást figyeltek meg. A megfigyelt változások a következők voltak: a combcsont szabálytalan megvastagodása a növekedési zónában, a megváltozott növekedési zóna melletti csontvelő terület hypocellularitása, és a dentin összetételének elváltozása. Nem alakult ki hasonló hatás felnőtt kutyáknál.

A standard genotoxicitási vizsgálati programot elvégezték, melyek eredményei pozitívak, mivel az egyik clastogenitási *in vitro* emlősejt vizsgálatban (kínai hörcsög ovárium) a metabolikus aktiválódás jelenlétében emelkedett strukturális kromoszóma-elváltozási arányt figyeltek meg. A szorafenib nem mutatott genotoxicitást az Ames-teszt és az *in vivo* egér micronucleus teszt során. A gyártási folyamat egyik, a gyógyszer végső hatóanyagában is jelenlévő (< 0,15%) intermediere pozitív eredményt adott *in vitro* baktérium sejteken elvégzett mutagenitási vizsgálatban (Ames-teszt). Mi több, a standard genotoxicitási tesztben vizsgált szorafenib sorozat 0,34%-a PAPE volt.

A szorafenibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Nem végeztek specifikus állatkísérleteket a szorafenibbel arra vonatkozóan, hogy a hatóanyag milyen hatással van az állatok szaporodóképességére.

Várható azonban a hímek és nőtények termékenységét befolyásoló mellékhatás, mert ismételt adagok esetén állatkísérletekben a hím és női ivarszervek elváltozását figyelték meg a várható klinikai expozíció (AUC alapján) alatti expozíció esetén. A legjellemzőbb ilyen típusú elváltozások patkányoknál a herék, mellékherék, a prosztata és az ivarsejtek jól észlelhető degenerációja és retardációja. A nőtény patkányoknál a sárgatest központi elhalása és a petefészkekben lévő tüszők érésének gátlása volt megfigyelhető. Kutyáknál a herecsatornácskák degenerációját és oligospermiát észleltek.

A szorafenib patkányoknál és nyulaknál embriotoxikusnak és teratogénnek bizonyult a klinikai expozíció alatti expozíció esetén. A megfigyelt hatások az alábbiak voltak: az anya és a magzat testtömegének csökkenése, megnövekedett számú magzatfelszívódás, illetve külső és visceralis malformációk.

A környezeti kockázatbecslő vizsgálatok azt mutatták, hogy a szorafenib-tozilát potenciálisan megmarad a környezetben, továbbá biológiailag felhalmozódik és mérgező a környezetre nézve. A környezeti kockázatbecsléssel kapcsolatos információ a jelen gyógyszer Európai Nyilvános Értékelő Jelentésében (European Public Assessment Report, EPAR) érhető el (lásd 6.6 pont)

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Kroszkarmellóz-nátrium
Mikrokristályos cellulóz
Hipromellóz
Nátrium-lauril-szulfát
Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat:

Hipromellóz (E464)
Makrogol (E1521)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

112 × 1 db filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált alumínium-alumínium buboréksomagolás dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Ez a gyógyszer potenciális kockázatot jelenthet a környezetre nézve. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

08039 Barcelona
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1696/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. november 09

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Málta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sorafenib Accord 200 mg filmtabletta

szorafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg szorafenibet tartalmaz tablettánként (szorafenib-tozilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

112 × 1 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1696/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sorafenib Accord 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sorafenib Accord 200 mg tableta

szorafenib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Accord

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Sorafenib Accord 200 mg filmtabletta szorafenib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sorafenib Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sorafenib Accord szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sorafenib Accord-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sorafenib Accord-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sorafenib Accord és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sorafenib Accord a rosszindulatú májdaganat (*májsejtes karcinóma*) kezelésére szolgál.

A Sorafenib Accord az előrehaladott stádiumban lévő rosszindulatú vesedaganat (*előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes karcinóma*) kezelésére is szolgál, ha a hagyományos kezelés nem segített megállítani a betegséget, vagy nem megfelelő az Ön számára.

A Sorafenib Accord egy úgynevezett *multikináz gátló* gyógyszer. Hatását úgy fejti ki, hogy lelassítja a daganatos sejtek növekedését, és elzárja a daganat terjeszkedését biztosító ereket.

2. Tudnivalók a Sorafenib Accord szedése előtt

Ne szedje a Sorafenib Accord-ot

- **ha allergiás** a szorafenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sorafenib Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Sorafenib Accord fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- **Ha bőrproblémái vannak.** A Sorafenib Accord kiütéseket és egyéb bőrreakciókat okozhat, elsősorban a kézen és a lábon. Ezeket kezelőorvosa általában megfelelően tudja kezelni. Amennyiben nem sikerül kezelni, akkor kezelőorvosa átmenetileg vagy véglegesen leállíthatja a kezelést.
- **Ha magas a vérnyomása.** A Sorafenib Accord megemelheti a vérnyomást, ezért kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi majd a vérnyomását, és megfelelő gyógyszeres kezelést ír elő a magas vérnyomás kezelésére.
- **Ha aneurizmája** (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) **vagy érfalrepedése van, vagy volt korábban.**
- **Ha cukorbetegsége van.** A cukorbetegség vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, hogy a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer adagját kell-e módosítani az alacsony vércukorszint kockázatának lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében.

- **Ha vérzési problémái jelentkeznek, illetve warfarint vagy fenprokumont (véralvadásgátló gyógyszerek) szed.** A Sorafenib Accord-kezelés fokozhatja a vérzések kockázatát. Ha vérhígító és vérlemezke kicsapódást gátló gyógyszereket, például: warfarint vagy fenprokumont szed, akkor a vérzés kockázata megnövekedhet.
- **Ha mellkasi fájdalmi vagy szívproblémái vannak.** Kezelőorvosa átmenetileg vagy véglegesen beszüntetheti a kezelést.
- **Ha szívbetegsége van,** például ingerületvezetési zavara (úgynevezett megnyúlt QT-távolság).
- **Ha sebészeti beavatkozás előtt áll, vagy nemrégiben műtéten esett át.** A Sorafenib Accord befolyásolhatja a sebgyógyulást. A műtét idejére általában megszakítják a Sorafenib Accord-kezelést. Kezelőorvosa dönt majd arról, hogy mikor folytathatja a Sorafenib Accord szedését.
- **Ha irinotekánt szed vagy docetaxelt kap,** amelyek szintén daganatellenes gyógyszerek. A Sorafenib Accord fokozhatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását, különösen a mellékhatásaikat.
- **Ha neomicint vagy más antibiotikumot szed.** Ilyenkor csökkenhet a Sorafenib Accord hatása.
- **Ha súlyos májkárosodásban szenved.** Súlyosabb mellékhatásokat tapasztalhat a gyógyszer szedése során.
- **Ha vesekárosodásban szenved.** Orvosa ellenőrizni fogja a folyadékháztartás és elektrolitegyensúly állapotát.
- **Nemző-, és fogamzóképeség.** A Sorafenib Accord csökkentheti a férfiak nemzőképességét, illetve a nők fogamzóképeségét. Ha aggódik emiatt, beszélje meg kezelőorvosával.
- A kezelés során **kilyukadhat a belek fala (a tápcsatorna perforációja).** Ilyen esetben orvosa meg fogja szakítani a kezelést (Lásd még a *Lehetséges mellékhatásokat* a 4. pontban.).
- **Ha pajzsmirigyrákja van,** akkor kezelőorvosa nyomon fogja követni vérének kalcium- és pajzsmirigyhormon-szintjét.
- **Ha a következő tüneteket észleli, azonnal forduljon kezelőorvosához, mivel ez életveszélyes állapotot jelezhet:** hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcs, görcsroham, zavaros vizelet és fáradtság. Ezek hátterében az anyagcsere-eltérések egy csoportja állhat, amelyek a daganatos betegségek kezelése során léphetnek fel, és az elpusztult daganatos sejtek bomlástermékei okozzák (tumorlízis-szindróma, TLS); ezek a vesefunkció megváltozásához, valamint heveny veseelégtelenséghez vezethetnek (lásd még 4. pont: *Lehetséges mellékhatások*).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre. Előfordulhat, hogy megfelelő kezelésre lesz szüksége, illetve kezelőorvosa módosíthatja a Sorafenib Accord adagolását, vagy teljesen leállíthatja a kezelést (lásd még a *Lehetséges mellékhatásokat* a 4. pontban).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél még nem vizsgálták a sorafenibet.

Egyéb gyógyszerek és a Sorafenib Accord

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Sorafenib Accord hatását, és viszont. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről:

- rifampicin, neomicin vagy más, a fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (**antibiotikumok**),
- közönséges orbáncfű, gyógynövény a **depresszió** kezelésére,
- fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál, az **epilepszia** és egyéb betegségek kezelésére,
- dexametazon, **kortikoszteroid**, melyet számos betegség kezelésére alkalmaznak,
- warfarin vagy fenprokumon, véralvadásgátló a **vérrögképződés megelőzésére**,
- doxorubicin, kapecitabin, docetaxel, paklitaxel és irinotekán nevű **daganatellenes szerek**,
- digoxin, enyhe vagy közepesen súlyos **szívelégtelenség kezelésére**.

Terhesség és szoptatás

A Sorafenib Accord-kezelés ideje alatt a teherbe esés kerülendő. Amennyiben Ön fogamzóképes, akkor a Sorafenib Accord-kezelés alatt megfelelő fogamzásgátló eszközt kell alkalmaznia. Ha Ön a Sorafenib Accord-kezelés idején terhes lett, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki eldönti, hogy lehet-e a kezelést folytatni.

A Sorafenib Accord-kezelés alatt tilos szoptatnia gyermekét, mert ez a gyógyszer befolyásolhatja a gyermek növekedését és fejlődését.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a Sorafenib Accord befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Sorafenib Accord nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Sorafenib Accord-ot?

A Sorafenib Accord ajánlott adagja felnőtteknek 2 × 200 mg tablettá, naponta kétszer.

Ez összesen 800 mg vagy négy tablettá napi adagnak felel meg.

A Sorafenib Accord tablettákat egy pohár vízzel vegye be étkezések között, vagy alacsony, illetve mérsékelt zsírtartalmú étellel. A gyógyszer bevételekor ne fogyasszon zsíros ételeket, mert ez csökkenti a Sorafenib Accord hatásosságát. Ha zsíros ételeket kíván fogyasztani, akkor a tablettákat legalább 1 órával az étkezés előtt vagy legkevesebb 2 órával utána vegye be. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Fontos, hogy a gyógyszert minden nap körülbelül ugyanazokban az időpontokban vegye be, annak érdekében, hogy a gyógyszer vérszintje állandó maradjon.

A gyógyszerrel végzett kezelés általában addig folytatódik, amíg kedvező hatásai észlelhetőek, és nem okoz elviselhetetlen mellékhatásokat.

Ha az előírtnál több Sorafenib Accord-ot vett be

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön (vagy valaki más) az előírt adagnál többet vett be. Ha túl sok Sorafenib Accord-ot vesz be, akkor nagyobb valószínűséggel alakulnak ki mellékhatások, illetve súlyosabb mellékhatások jelentkeznek, különösen hasmenés és bőrtünetek. Kezelőorvosa a gyógyszer szedésének abbahagyását javasolhatja.

Ha elfelejtette bevenni a Sorafenib Accord-ot

Ha kihagyott egy adagot, akkor vegye be, amint eszébe jut. Amennyiben már esedékes a következő adag bevétele, akkor ne vegye be utólag a kihagyott adagot, hanem folytassa tovább a normál adagolás szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer módosíthatja egyes vérvizsgálatok eredményeit is.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- hasmenés,
- hányinger,
- gyengeség, illetve fáradtságérzés (*kimerültség*),
- fájdalom (például: szájfájdalom, hasi fájdalom, fejfájás, csontfájdalom, daganatfájdalom),
- hajhullás (*alopécia*),
- kivörösödött vagy fájdalmas tenyér vagy talp (*kéz-láb bőrreakció*),
- viszketés vagy kiütés,
- hányás,
- vérzés (ideértve az agyvérzést, a bélfal vérzését és a légúti vérzést; *hemorrhágia*),

- magas vérnyomás vagy a vérnyomás emelkedése (*hipertónia*),
- fertőzések,
- étvágytalanság (*anorexia*),
- székrekedés,
- ízületi fájdalom (*artralgia*),
- láz,
- testsúlycsökkenés,
- bőrszárazság.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- influenzaszerű megbetegedés,
- emésztési zavar (*diszpepszia*),
- nyelési nehézség (*diszfágia*),
- szájgyulladás vagy szájszárazság, fájdalmas nyelv (*sztomatitisz és nyálkahártya-gyulladás*),
- alacsony kalciumszint a vérben (*hipokalcémia*),
- alacsony káliumszint a vérben (*hipokalémia*),
- alacsony vércukorszint (*hipoglikémia*)
- izomfájdalom (*mialgia*)
- érzékelési zavar a kéz és a láb ujjain, például: szűrő érzés, zsibbadás (*perifériás szenzoros neuropátia*),
- depresszió,
- merevedési zavarok (*impotencia*),
- megváltozott hangképzés (*diszfónia*),
- akné,
- gyulladt, száraz vagy pikkelyes, hámló bőr (*dermatitisz, bőrhámlás*),
- szívelégtelenség,
- szívroham (*miokardiális infarktus*) vagy mellkasi fájdalom,
- fülszűrés,
- veseelégtelenség,
- kórosan magas fehérjeszint a vizeletben (*proteinuria*),
- általános gyengeség vagy erőtlenség (*asztézia*),
- csökkent fehérvérsejtszám (*leukopénia és neutropénia*),
- csökkent vörösvértestszám (*anémia*),
- csökkent vérlemezkeszám (*trombocitopénia*),
- szőrtüszőgyulladás (*follikulitisz*),
- pajzsmirigy-alulműködés (*hipotireózis*),
- a vér csökkent nátriumszintje (*hiponatrémia*),
- ízérezésvizelés (*diszgeúzia*),
- arcpír, illetve a bőr egyéb területein fellépő pirosság (*kipirulás*),
- orrfolyás (*rinorrea*),
- gyomorégés (*nyelőcső reflux*),
- bőrdaganat (*keratoakantómák/a bőr laphámsejtes rosszindulatú daganata*),
- a bőr legfelső rétegének megvastagodása (*hiperkeratózis*),
- hirtelen, akaratlan izom-összehúzódás (*izomspasmus*).

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a gyomornyálkahártya gyulladása (*gyomorhurut*),
- hasnyálmirigy-gyulladás, illetve az epehólyag és/vagy az epevezeték gyulladása okozta hasi fájdalom,
- a bőr, illetve a szemfehérje besárgulása (*sárgaság*), amit a magas epefestékszint (*hiperbilirubinémia*) okoz,
- allergiás jellegű reakciók (például: bőrtünetek, csalánkiütés),
- kiszáradás,
- a mell megnagyobbodása (*ginekomasztia*),
- légzési zavarok (*tüdőbetegség*),
- ekcéma,
- pajzsmirigy-túlműködés (*hipertireózis*),

- összetett bőrkiütés (*eritéma multiforme*),
- kórosan magas vérnyomás,
- a bélfal kilyukadása (*gastrointesztinális perforáció*),
- az agy hátsó részének időleges megduzzadása, amely fejfájást, módosult tudatállapotot görcsrohamokat és látászavarokat, például: látásvesztést okoz (*reverzibilis hátulsó leukoencefalopátia*),
- váratlanul fellépő, súlyos allergiás reakció (*anafilaxiás reakció*).

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a bőr és a nyálkahártya vízenyőjével járó allergiás reakció (például az arcon, nyelven), amely légzési nehézséget vagy nyelési nehézséget okozhat (*angioödéma*),
- szabálytalan szívritmus (*QT-megnyúlás*),
- májgyulladás, ami hányingert, hányást, hasi fájdalmat és sárgaságot okozhat (*gyógyszer okozta hepatitisz*),
- egy napégéshez hasonló bőrkiütés, ami olyan bőrterületen alakulhat ki, amit korábban sugárkezelés ért, és ami súlyos lehet (*a besugárzott bőr túlérzékenysége*),
- súlyos bőr- és/vagy nyálkahártya reakciók, melyek fájdalmas hólyagokkal és lázzal járhatnak, beleértve a bőr kiterjedt területen történő leválását (*Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis*),
- az izomszövet kóros szétesése, amely veseproblémákhoz vezethet (*rabdomiolízis*),
- vesekárosodás, amelynek következtében nagy mennyiségű fehérje távozik a vesén keresztül (*nefrózis szindróma*),
- a bőr ereinek gyulladása, amely kiütéseket eredményezhet (*leukocitoklasztikus vaszkulitisz*).

Nem ismert mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az agyműködés károsodása, ami például álmosággal, magatartás-változásokkal vagy zavartsággal társulhat (*enkefalopátia*),
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése, vagy érfalrepedés (*aneurizma és/vagy artériadisszekció*),
- hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcs, görcsroham, zavaros vizelet és fáradtság (*tumorlízis-szindróma [TLS]*) (lásd 2. pont).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sorafenib Accord-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett **lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert**. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sorafenib Accord?

- A készítmény **hatóanyaga** a szorafenib. 200 mg szorafenibet tartalmaz filmtablettánként (tozilát formájában).
- **Egyéb** összetevők:
Tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát. Lásd 2. pont, „A Sorafenib Accord nátriumot tartalmaz”.
Tabletta bevonat: hipromellóz (E464), makrogol (E1521), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Sorafenib Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Sorafenib Accord 200 mg filmtabletta vörös, kerek, bikonvex, metszett élű, 12,0 mm átmérőjű filmtabletta, az egyik oldalán „H1” mélynyomással, a másik oldala sima.

112 × 1 db tablettát tartalmazó, adagonként perforált, alumínium-alumínium buborékcsoomagolás dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Málta

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL
/ NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / UK(NI) / ES

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.