sp. zn. sukls65978/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Weldinin 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sorafenibum 200 mg (ve formě sorafenibi tosilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Červenohnědé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety na jedné straně vyraženo „200“, druhá strana je bez označení, průměr tablety je 12,0 mm ± 5 %.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hepatocelulární karcinom
Weldinin je indikován k léčbě hepatocelulárního karcinomu (viz bod 5.1).

Renální karcinom
Weldinin je indikován k léčbě pacientů s pokročilým karcinomem ledvin, u nichž předchozí léčba založená na interferonu-alfa nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná, nebo pro ně není vhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Weldinin má probíhat pod dohledem lékaře majícího zkušenosti v oblasti protinádorové léčby.

Dávkování
Doporučená dávka přípravku Weldinin pro dospělé je 400 mg sorafenibu (dvě tablety po 200 mg) dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 800 mg).

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit, nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Úprava dávkování
V případě výskytu očekávaných nežádoucích účinků přípravku může být nezbytné léčbu dočasně přerušit nebo snížit dávky sorafenibu.

Jestliže je snížení dávky během léčby hepatocelulárního karcinomu (HCC) a pokročilého renálního karcinomu (RCC) nezbytné, má být dávka přípravku Weldinin redukována na dvě tablety o obsahu 200 mg sorafenibu jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Weldinin u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti
Není třeba žádná úprava dávkování u starších pacientů (pacienti nad 65 let).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Nejsou dostupné žádné údaje o podávání pacientům, jejichž stav vyžaduje dialýzu (viz bod 5.2).

U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin se doporučuje monitorovat bilanci tekutin a elektrolyty.

Porucha funkce jater
Dávkování není třeba upravovat u pacientů s Child-Pugh A nebo B (lehkou až středně těžkou) poruchou funkce jater. Nejsou dostupné žádné údaje o podávání pacientům s Child-Pugh C (těžkou) poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.
Doporučuje se, aby byl sorafenib podáván bez jídla, nebo s nízkotučným, případně mírně tučným jídlem. Jestliže pacient zamýšlí jíst jídlo bohaté na tuky, je zapotřebí užít tablety sorafenibu nejméně 1 hodinu před jídlem, nebo 2 hodiny po jídle. Tablety je třeba polknout a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dermatologická toxicita
Kožní reakce na dlaních a chodidlech (palmoplantární erytrodysestezie) a vyrážka představují nejčastější nežádoucí účinky při léčbě sorafenibem. Vyrážka a kožní reakce na dlaních a chodidlech jsou obvykle stupně 1 a 2 podle CTC (Common Toxicity Criteria) a obvykle se vyskytují v průběhu prvních šesti týdnů léčby sorafenibem. Léčba dermatologické toxicity může zahrnovat lokální terapii kvůli symptomatické úlevě, přechodné přerušení léčby a/nebo úpravu dávky sorafenibu, v případech těžkých či přetrvávajících příznaků trvalé ukončení léčby sorafenibem (viz bod 4.8).

Hypertenze
U pacientů léčených sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence arteriální hypertenze. Hypertenze byla obvykle lehká až středně těžká, k jejímu vzniku docházelo brzy po zahájení léčby a bylo ji možné upravit standardní antihypertenzní terapií. Krevní tlak má být pravidelně sledován a v případě potřeby upravován v souladu se standardními léčebnými postupy. V případech těžké či přetrvávající hypertenze, nebo při hypertenzní krizi, kdy selhala antihypertenzní terapie, je třeba zvážit trvalé ukončení léčby sorafenibem (viz bod 4.8).

Aneurysmata a arteriální disekce
Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Weldinin toto riziko pečlivě zvážit.

Hypoglykemie
Během léčby sorafenibem byl hlášen pokles hladiny glukosy v krvi, v některých případech klinicky symptomatický a vyžadující hospitalizaci v důsledku ztráty vědomí. V případě symptomatické hypoglykemie má být sorafenib dočasně vysazen. U diabetických pacientů má být pravidelně kontrolována hladina glukosy v krvi, aby se zjistilo, zda je třeba upravit dávku antidiabetik.

Krvácení
Po podání sorafenibu může dojít k zvýšení rizika krvácení. Pokud se vyskytne krvácení vyžadující léčbu, doporučuje se zvážit trvalé ukončení léčby sorafenibem (viz bod 4.8).

Srdeční ischemie a/nebo infarkt
V rámci randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie (studie 1, viz bod 5.1) byl zaznamenán zvýšený výskyt (4,9 %) případů srdeční ischemie/infarktu, vyžadujících okamžitou léčbu u skupiny pacientů léčených sorafenibem, oproti výskytu takových případů v placebové skupině (0,4 %). Ve studii 3 (viz bod 5.1) byla incidence případů srdeční ischemie/infarktu, které měly souvislost s léčbou 2,7 % u skupiny pacientů léčených sorafenibem ve srovnání s 1,3 % v placebové skupině. Pacienti s nestabilním onemocněním koronárních tepen nebo nedávným infarktem myokardu byli z těchto studií vyloučeni. U pacientů, u kterých dojde ke vzniku srdeční ischemie a/nebo infarktu je třeba zvážit přerušení nebo trvalé ukončení léčby sorafenibem (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu
Ukázalo se, že sorafenib prodlužuje QT/QTc interval (viz bod 5.1), což může vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií. Sorafenib je třeba podávat s opatrností pacientům, u kterých se rozvinulo nebo u kterých by se mohlo rozvinout prodloužení intervalu QTc, jako u pacientů se syndromem vrozeného dlouhého QT, u pacientů léčených vysokými kumulativními dávkami antracyklinové terapie, u pacientů užívajících určité antiarytmické přípravky nebo jiné léčivé přípravky vedoucí k prodloužení QT a u pacientů s poruchou elektrolytů jako hypokalemie, hypokalcemie nebo hypomagnesemie. Pokud se těmto pacientům sorafenib podává, je nutné zvážit pravidelné monitorování s kontrolou elektrokardiogramu a hodnot elektrolytů (magnesium, kalium, kalcium) během léčby.

Gastrointestinální perforace
Gastrointestinální perforace je méně často se vyskytující příhodou a její výskyt byl hlášen u méně než 1 % pacientů užívajících sorafenib. V některých případech nebyla spojena se zjevným intraabdominálním tumorem.
Terapie sorafenibem má být přerušena (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater
Nejsou dostupné žádné údaje o podávání přípravku u pacientů s těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater. Protože se sorafenib eliminuje převážně játry, expozice může být zvýšená u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Současné podávání s warfarinem
Občasné krvácivé příhody nebo zvýšené INR (international normalized ratio) byly pozorovány u některých pacientů, kteří užívali warfarin a zároveň sorafenib. U pacientů, kteří současně užívají warfarin nebo fenprokumon, je třeba pravidelně sledovat změny protrombinového času, INR nebo klinické epizody krvácení (viz body 4.5 a 4.8).

Zhoršené hojení ran
Nebyly provedeny žádné formální studie, které by zjišťovaly efekt sorafenibu na hojení ran. Přechodné přerušení léčby sorafenibem se doporučuje z preventivních důvodů u pacientů podstupujících rozsáhlejší chirurgický zákrok. Pro určení doby obnovení léčby po rozsáhlejších chirurgických zákrocích je klinická zkušenost omezená. Proto musí být rozhodnutí obnovit terapii sorafenibem po rozsáhlejších chirurgických zákrocích provedeno na základě klinického posouzení adekvátního zahojení ran.

Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS)
V rámci sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sorafenibem hlášeny případy TLS, z nichž některé byly fatální. Mezi rizikové faktory TLS patří vysoká nádorová zátěž, již existující chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a kyselá moč. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni a okamžitě léčeni dle klinické indikace a je u nich třeba zvážit profylaktickou hydrataci.

Starší pacienti
Byly hlášeny případy renálního selhání. Má se zvážit monitorování funkce ledvin.

Interakce s jinými léčivými přípravky
Při současném podávání sorafenibu společně s látkami, které jsou metabolizovány/eliminovány převážně cestou UGT1A1 (např. irinotekan) nebo cestou UGT1A9 (viz bod 4.5), se doporučuje opatrnost.

Při současném podávání sorafenibu a docetaxelu se doporučuje opatrnost (viz bod 4.5).

Současné podávání neomycinu nebo jiných antibiotik, která způsobují výrazné narušení rovnováhy gastrointestinální mikroflóry, může vést ke snížení biologické dostupnosti sorafenibu (viz bod 4.5). Před zahájením léčby antibiotiky je třeba zvážit riziko snížení plazmatické koncentrace sorafenibu.

U pacientů s karcinomem plic z dlaždicových buněk, kteří byli léčeni sorafenibem a současně chemoterapiemi založenými na platině, byla hlášena vyšší mortalita. Ve dvou randomizovaných studiích s pacienty s nemalobuněčným karcinomem plic byla v podskupině pacientů s karcinomem z dlaždicových buněk, léčených sorafenibem v kombinaci s paklitaxelem/karboplatinou, zjištěna hodnota HR pro celkové přežití 1,81 (95% CI 1,19;2,74) a v případě kombinace sorafenibu s gemcitabinem/cisplatinou 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Nepřevažovala jednotná příčina úmrtí, nicméně u pacientů léčených sorafenibem a současně chemoterapiemi založenými na platině, byla pozorována zvýšená incidence těchto nežádoucích účinků: respirační selhání, krvácení a infekce.

Upozornění specifická pro určitá onemocnění

Renální karcinom
Vysoce rizikoví pacienti podle prognostické skupiny MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nebyli zařazeni do studie fáze III u renálního karcinomu (viz studie 1 v bodě 5.1) a vztah přínos-riziko u těchto pacientů nebyl hodnocen.

Informace o pomocných látkách
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Induktory metabolických enzymů
Podávání rifampicinu po dobu 5 dnů před podáním jednorázové dávky sorafenibu mělo za následek snížení AUC sorafenibu v průměru o 37 %. Jiné induktory aktivity CYP3A4 a/nebo glukuronidace (např. Hypericum perforatum (třezalka tečkovaná), fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a dexamethason) mohou také urychlit metabolizmus sorafenibu, a tak snížit jeho koncentraci.

Inhibitory CYP3A4
Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, podávaný jednou denně po dobu 7 dnů zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví nezměnil průměrnou hodnotu AUC po podání jednorázové dávky 50 mg sorafenibu. Z těchto dat lze usuzovat, že klinická farmakokinetická interakce sorafenibu s CYP3A4 inhibitory není pravděpodobná.

Substráty CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C19
Sorafenib inhibuje *in vitro* CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C19 s podobnou silou. V klinických farmakologických studiích však současné podávání sorafenibu v dávce 400 mg dvakrát denně s cyklofosfamidem, substrátem pro CYP2B6, nebo s paklitaxelem, substrátem pro CYP2C8, nevedlo ke klinicky významné inhibici. Tyto údaje naznačují, že sorafenib v doporučené dávce 400 mg dvakrát denně nemusí být *in vivo* inhibitorem CYP2B6 nebo CYP2C8.
Dále, současná léčba sorafenibem spolu s warfarinem, substrátem CYP2C9, nezpůsobila změnu v průměrné hodnotě PT-INR oproti placebu. Proto lze také očekávat, že riziko pro klinicky významnou *in vivo* inhibici CYP2C9 sorafenibem je nízké. Přesto je třeba hodnotu INR u pacientů

užívajících warfarin nebo fenprokumon pravidelně kontrolovat (viz bod 4.4).

Substráty CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19
Současné podávání sorafenibu a midazolamu, dextromethorfanu nebo omeprazolu, které jsou substráty cytochromů CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19, neovlivnily expozici těchto látek. To ukazuje, že sorafenib není ani inhibitorem ani induktorem těchto izoenzymů cytochromu P450. Proto jsou klinické farmakokinetické interakce sorafenibu se substráty těchto enzymů nepravděpodobné.

Substráty UGT1A1 a UGT1A9
In vitro sorafenib inhibuje glukuronidaci zprostředkovanou UGT1A1 a UGT1A9. Klinický význam těchto poznatků není znám (viz níže a bod 4.4).

In vitro studie indukce CYP enzymů
Hodnoty aktivit CYP1A2 a CYP3A4 se po léčbě kultivovaných lidských hepatocytů sorafenibem nezměnily, což naznačuje, že sorafenib pravděpodobně není induktorem CYP1A2 a CYP3A4.

Substráty P-gp
In vitro sorafenib prokazoval inhibici transportního proteinu p-glykoproteinu (P-gp). Zvýšení plasmatické koncentrace substrátů P-gp jako je digoxin nelze při současném podávání sorafenibu vyloučit.

Kombinace s jinými cytostatiky

V rámci klinických studií byl sorafenib podáván s dalšími cytostatiky, jako jsou například gemcitabin, cisplatina, oxaliplatina, paklitaxel, karboplatina, kapecitabin, doxorubicin, irinotekan, docetaxel a cyklofosfamid, přičemž byla použita jejich běžná dávkování. Sorafenib neměl žádný klinicky relevantní účinek na farmakokinetiku gemcitabinu, cisplatiny, karboplatiny, oxaliplatiny nebo cyklofosfamidu.

Paklitaxel/karboplatina
- Podání paklitaxelu (225 mg/m^2) a karboplatiny (AUC=6) se sorafenibem (≤400 mg dvakrát denně), s přerušením podávání sorafenibu na 3 dny (dva dny před a v den podání paklitaxelu/karboplatiny), nemělo za následek výrazné ovlivnění farmakokinetiky paklitaxelu.

- Současné podávání paklitaxelu (225 mg/m^2, jednou za tři týdny) a karboplatiny (AUC=6) se sorafenibem (400 mg dvakrát denně, bez přerušení podávání) mělo za následek 47% zvýšení expozice sorafenibu, 29% zvýšení expozice paklitaxelu a 50% zvýšení expozice 6-OH paklitaxelu. Farmakokinetika karboplatiny nebyla ovlivněna.

Tato data ukazují, že v případě, když je sorafenib podáván současně s paklitaxelem a karboplatinou s třídenní přestávkou v podávání sorafenibu (dva dny před a v den podání paklitaxelu/karboplatiny), není potřeba úprava dávkování. Klinický význam zvýšení expozice sorafenibu a paklitaxelu po současném podávání sorafenibu, bez přestávky v podávání, není znám.

Kapecitabin
Současné podávání kapecitabinu (750-1050 mg/m^2 dvakrát denně, den 1-14 každých 21 dnů) a sorafenibu (200 nebo 400 mg dvakrát denně, kontinuální nepřerušované podávání) nemělo za následek žádné významné změny v expozici sorafenibu, expozice kapecitabinu se však zvýšila o 15-50 % a expozice 5-FU se zvýšila o 0-52 %. Klinický význam tohoto malého až mírného zvýšení expozice kapecitabinu a 5-FU při současném podávání se sorafenibem není znám.

Doxorubicin/irinotekan
Současné podávání sorafenibu vedlo ke zvýšení AUC doxorubicinu o 21 %. Když byl podán s irinotekanem, jehož aktivní metabolit SN-38 je následně metabolizován cestou UGT1A1, došlo u SN-38 k vzestupu hodnoty AUC o 67-120 % a hodnota AUC irinotekanu se zvýšila o 26-42 %. Klinický význam těchto poznatků není znám (viz bod 4.4).

Docetaxel

Současné podání docetaxelu (75 nebo 100 mg/m^2, podávané jednou za 21 dnů) se sorafenibem (200 mg dvakrát denně nebo 400 mg dvakrát denně, podávaným ode dne 2 do dne 19 v rámci 21denního cyklu, s 3denní přestávkou podávání okolo dne, kdy byl podán docetaxel) mělo za následek zvýšení AUC docetaxelu o 36-80 % a zvýšení C_{max} docetaxelu o 16-32 %. Při současném podávání sorafenibu a docetaxelu se doporučuje postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Kombinace s dalšími látkami
Neomycin
Současné podání neomycinu, nesystémové antimikrobiální látky používané k eradikaci gastrointestinální flory, interferuje s enterohepatální recyklací sorafenibu (viz bod 5.2 Biotransformace a eliminace), což má za následek sníženou expozici sorafenibu. U zdravých dobrovolníků, kteří podstoupili 5denní léčbu neomycinem, se průměrná expozice sorafenibu snížila o 54 %. Účinky jiných antibiotik nebyly studovány, ale pravděpodobně budou závislé na jejich schopnosti interferovat s mikroorganismy, které vykazují glukuronidázovou aktivitu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Údaje o podávání sorafenibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně malformací (viz bod 5.3). U potkanů bylo demonstrováno, že sorafenib a jeho metabolity prostupují placentou a sorafenib pravděpodobně má negativní účinky na plod. Sorafenib se nesmí během těhotenství podávat, pokud to není nezbytně nutné, a lze tak učinit pouze po pečlivém zvážení poměru prospěšnosti pro matku a rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení
Není známo, jestli se sorafenib vylučuje do lidského mateřského mléka. U zvířat se sorafenib a/nebo jeho metabolity do mléka vylučovaly. Protože sorafenib může narušit růst a vývoj dětí (viz bod 5.3), ženy během léčby sorafenibem nesmí kojit (viz bod 4.3).

Fertilita
Výsledky studií na zvířatech dále ukázaly, že sorafenib může narušit fertilitu jak u mužů, tak u žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. O tom, že by sorafenib ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje, není nic známo.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky, které byly zaznamenány, jsou infarkt myokardu/ischemie myokardu, gastrointestinální perforace, léky vyvolaná hepatitida, krvácení a hypertenze/hypertenzní krize.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem, únava, alopecie, infekce, kožní reakce dlaní a chodidel (odpovídající syndromu palmoplantární erytrodysestezie v klasifikaci MedDRA) a vyrážka.

Nežádoucí účinky hlášené v mnohočetných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže v tabulce 1 podle tříd orgánových systémů (MedDRA) a frekvence. Frekvence jsou definované jako: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Všechny nežádoucí účinky hlášené u pacientů v mnohočetných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce	folikulitida			
Poruchy krve a lymfatického systému	lymfopenie	leukopenie, neutropenie, anemie, trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce (včetně kožních reakcí a kopřivky), anafylaktická reakce	angioedém	
Endokrinní poruchy		hypotyreóza	hypertyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie, hypofosfatemie	hypokalcemie, hypokalemie, hyponatremie, hypoglykemie	dehydratace		syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy		deprese			
Poruchy nervového systému		periferní senzorická neuropatie, dysgeuzie	zadní reverzibilní leukoencefalopatie*		encefalopatie°
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus			
Srdeční poruchy		městnavé srdeční selhání*, ischemie myokardu a infarkt myokardu*		prodloužení QT intervalu	
Cévní poruchy	hemoragie (včetně gastrointestinálního krvácení*, krvácení do respiračního traktu* a krvácení do mozku*), hypertenze	návaly	hypertenzní krize*		aneurysmata a arteriální disekce

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		rinorea, dysfonie	příhody podobné intersticiálnímu plicnímu onemocnění* (pneumonitida, radiační pneumonitida, akutní respirační tíseň atd.)		
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, zvracení, zácpa	stomatitida (zahrnující sucho v ústech a glosodynii), dyspepsie, dysfagie, gastroesofageální refluxní onemocnění	pankreatitida, gastritida, gastrointestinální perforace*		
Poruchy jater a žlučových cest			vzestup bilirubinu a žloutenka, cholecystitis, cholangitida	léky indukovaná hepatitida*	
Poruchy kůže a podkožní tkáně	suchá kůže, vyrážka, alopecie, kožní reakce dlaní a chodidel**, erytém, svědění	keratoakantom/ karcinom kůže z dlaždicových buněk, exfoliativní dermatitida, akné, olupování kůže, hyperkeratóza	ekzém, erythema multiforme	znovu vyvolaná radiační dermatitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, leukocytoklastická vaskulitida, toxická epidermální nekrolýza*	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie	myalgie, svalové spasmy		rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest		renální selhání, proteinurie		nefrotický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektilní dysfunkce	gynekomastie		

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava, bolest (včetně úst, břicha, kostí, bolest tumoru a bolest hlavy) horečka	astenie, onemocnění podobné chřipce, zánět sliznic			
Vyšetření	pokles tělesné hmotnosti, zvýšení amyláz, zvýšení lipáz	přechodné zvýšení transamináz	přechodné zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, abnormální INR, abnormální hladina protrombinu		

* Tyto nežádoucí účinky mohou mít život ohrožující nebo fatální následky. Tyto účinky jsou buď méně časté, nebo se vyskytují s frekvencí nižší než méně časté.
** Kožní reakce dlaní a chodidel odpovídá syndromu palmoplantární erytrodysestezie v klasifikaci MedDRA.
° Případy byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

Další informace o vybraných nežádoucích účincích

Městnavé srdeční selhání
V klinických studiích, které sponzorovala společnost, bylo městnavé srdeční selhání hlášeno jako nežádoucí příhoda u 1,9 % pacientů léčených sorafenibem (n=2276). Ve studii 11213 (RCC) byly nežádoucí příhody odpovídající městnavému srdečnímu selhání hlášeny u 1,7 % pacientů léčených sorafenibem a u 0,7 % pacientů dostávajících placebo. Ve studii 100554 (HCC) byly tyto příhody hlášeny u 0,99 % pacientů léčených sorafenibem a u 1,1 % pacientů dostávajících placebo.

Další informace, týkající se zvláštních skupin pacientů
V klinických studiích se vyskytly některé nežádoucí účinky, jako je kožní reakce dlaní a chodidel, průjem, alopecie, pokles tělesné hmotnosti, hypertenze, hypokalcemie a keratoakantom/karcinom kůže z dlaždicových buněk podstatně častěji u pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy ve srovnání s pacienty ve studiích s renálním karcinomem nebo hepatocelulárním karcinomem.

Abnormality laboratorních výsledků u pacientů s HCC (studie 3) a RCC (studie 1)

Velmi často bylo zaznamenáno zvýšení lipáz a amyláz. Zvýšení lipáz stupně 3 nebo 4 dle CTCAE (Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky) nastalo u 11 % pacientů ve skupině se sorafenibem ve studii 1 (renální karcinom) a u 9 % pacientů ve studii 3 (hepatocelulární karcinom), oproti tomu ve skupině s placebem bylo toto zvýšení zaznamenáno u 7 % a 9 % pacientů. Vzestup amyláz stupně 3 nebo 4 dle CTCAE byl ve skupině se sorafenibem zjištěn u 1 % pacientů ve studii 1 a u 2 % pacientů ve studii 3, v placebové skupině byl tento vzestup zjištěn u 3 % pacientů v obou skupinách. Klinická pankreatitida byla hlášena u 2 ze 451 pacienta léčených sorafenibem (CTCAE stupeň 4) ve studii 1 a u 1 pacienta z 297 pacientů léčených sorafenibem ve studii 3 (CTCAE stupeň 2), u 1 ze 451 pacienta v placebové skupině (CTCAE stupeň 2) ve studii 1.
Hypofosfatemie byla velmi častým nálezem při laboratorních vyšetřeních, ve skupině pacientů se sorafenibem u 45 % pacientů ve studii 1 a u 35 % pacientů ve studii 3, oproti tomu v placebové skupině u 12 % pacientů ve studii 1 a u 11 % pacientů ve studii 3. Hypofosfatemie stupně 3 (1-2 mg/dl) dle CTCAE se vyskytla ve studii 1 u 13 % pacientů léčených sorafenibem a u 3 % pacientů v placebové skupině, ve studii 3 se vyskytla u 11 % pacientů léčených sorafenibem a u 2 % pacientů v placebové skupině. Nebyly hlášeny žádné případy hypofosfatemie stupně 4 (<1 mg/dl) dle CTCAE ani ve

skupině pacientů léčených sorafenibem ani v placebové skupině ve studii 1, byl hlášen 1 případ v placebové skupině ve studii 3. Etiologie hypofosfatemie spojená s podáváním sorafenibu není známa.

Stupeň 3 nebo 4 abnormálních klinických nálezů dle CTCAE včetně lymfopenie a neutropenie se vyskytl u ≥5 % pacientů léčených sorafenibem.

Ve studii 1 a studii 3, v uvedeném pořadí, byla hypokalcemie hlášena u 12 % a 26,5 % pacientů léčených sorafenibem, ve srovnání se 7,5 % a 14,8 % pacientů, kteří užívali placebo. Většina hlášené hypokalcemie byla nízkého stupně (CTCAE stupeň 1 a 2). Ve studii 1 a 3 se, v uvedeném pořadí, hypokalcemie stupně 3 podle CTCAE (6,0-7,0 mg/dl) vyskytla u 1,1 % a 1,8 % pacientů léčených sorafenibem a u 0,2 % a 1,1 % pacientů v placebové skupině a hypokalcemie stupně 4 se, podle CTCAE (<6,0 mg/dl), vyskytla u 1,1 % a 0,4 % pacientů léčených sorafenibem a u 0,5 % a 0 % pacientů v placebové skupině. Etiologie hypokalcemie související se sorafenibem není známa.

Ve studiích 1 a 3 bylo pozorováno snížení hladiny draslíku u 5,4 % a 9,5 % pacientů léčených sorafenibem ve srovnání s 0,7 % a 5,9 % pacientů na placebu, v uvedeném pořadí. Většina hlášených případů hypokalemie byla nízkého stupně (CTCAE stupeň 1). V těchto studiích se stupeň 3 podle CTCAE vyskytl u 1,1 % a 0,4 % pacientů léčených sorafenibem a u 0,2 % a 0,7 % pacientů v placebové skupině . Nebyla zaznamenána žádná hlášení hypokalemie stupně 4 podle CTCAE.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Pro předávkování sorafenibem není žádná specifická léčba. Nejvyšší dávka sorafenibu, která byla v rámci klinických studií zkoumána, byla 800 mg dvakrát denně. Nežádoucími účinky, které byly pozorovány při této dávce, byly především průjem a dermatologické nežádoucí účinky. V případě podezření na předávkování má být podávání sorafenibu přerušeno a v případě potřeby se má zahájit podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkinázy,
ATC kód: L01EX02

Sorafenib je multikinázový inhibitor, který má jak antiproliferační tak antiangiogenní vlastnosti, což bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo.*

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky
Sorafenib je multikinázový inhibitor, který snižuje proliferaci nádorových buněk *in vitro*. Sorafenib inhibuje růst nádorů u širokého spektra štěpů lidské nádorové tkáně u myší bez thymu a zároveň redukuje nádorovou angiogenezi. Sorafenib inhibuje aktivitu cílových receptorů přítomných v nádorových buňkách (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, a FLT-3) a v cévním systému tumoru (CRAF, VEGFR – 2, VEGFR – 3 a PDGFR – β). RAF kinázy jsou serin/treoninkinázy, zatímco c-KIT, FLT – 3, VEGFR – 2, VEGFR-3 a PDGFR – β jsou receptory tyrozinkináz.

Klinická účinnost
Klinická bezpečnost a účinnost sorafenibu byla studována u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) a u pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC).

Hepatocelulární karcinom
Studie 3 (studie 100554) byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, které se zúčastnilo 602 pacientů s hepatocelulárním karcinomem. Demografické charakteristiky a charakteristiky základního onemocnění byly ve skupině pacientů léčených sorafenibem a v placebové skupině srovnatelné s ohledem na výkonnostní stav dle ECOG škály (výkonnostní stav 0: 54 % oproti 54 %; výkonnostní stav 1: 38 % oproti 39 %; výkonnostní stav 2: 8 % oproti 7 %), TNM klasifikaci (stadium I: <1 % oproti <1 %; stadium II: 10,4 % oproti 8,3 %; stadium III: 37,8 % oproti 43,6 %; stadium IV: 50,8 % oproti 46,9 %) a BCLC skóre (stadium B: 18,1 % oproti 16,8 %; stadium C: 81,6 % oproti 83,2 %; stadium D: <1 % oproti 0 %).

Studie byla zastavena poté, kdy hodnota OS (celkové přežití) v plánované interim analýze překročila předem stanovené hranice účinnosti. Tato analýza OS prokázala statisticky signifikantně lepší výsledky OS při léčbě sorafenibem, v porovnání s placebem (HR: 0,69; p=0,00058, viz tabulka 2).

Studie poskytla jen omezené údaje o pacientech s poruchou funkce jater Child-Pugh B a do studie byl zařazen pouze jeden pacient s poruchou funkce jater Child-Pugh C.

Tabulka 2: Přehled výsledků účinnosti ze studie 3 (studie 100554) u pacientů s hepatocelulárním karcinomem

Parametr účinnosti	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	Hodnota p	HR (95% CI)
Celkové přežití (overall survival, OS) [medián, týdny (95% CI]	46,3 (40,9;57,9)	34,4 (29,4;39,4)	0,00058*	0,69 (0,55;0,87)
Doba do progrese (time to progression, TTP) [medián, týdny (95% CI] **	24,0 (18,0;30,0)	12,3 (11,7;17,1)	0,000007	0,58 (0,45;0,74)

CI = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik (sorafenib oproti placebu)
* statisticky signifikantní, protože hodnota p leží pod předem stanovenou hranicí statistické významnosti dle O'Brien Fleminga, jejíž hodnota je 0,0077.
** nezávislé radiologické hodnocení

Druhá mezinárodní, multicentrická randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III (studie 4, 11849) hodnotila klinický přínos sorafenibu u 226 pacientů s pokročilým hepatocelulárním karcinomem. Tato studie, která se prováděla v Číně, Koreji, a na Tchaj-wanu, potvrdila nálezy získané ve studii 3 ohledně příznivého poměru prospěšnosti/rizika sorafenibu (HR(OS): 0,68, p=0,01414).

Dle předem stanovených stratifikačních faktorů (výkonnostní stav dle ECOG škály, přítomnost nebo nepřítomnost makroskopické vaskulární invaze a/nebo extrahepatální šíření tumoru) byl poměr rizik ve studii 3 i 4 setrvale příznivější při podávání sorafenibu než při podávání placeba. Explorativní analýzy zkoumaných podskupin naznačily, že pacienti, u kterých byly na začátku studie přítomny vzdálené metastázy, vykazovali méně výrazný léčebný účinek.

Renální karcinom
Bezpečnost a účinnost sorafenibu při léčbě pokročilého karcinomu ledvin (RCC) byla studována v rámci dvou klinických studií:

Studie I (studie 11213) byla fáze III, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s 903 pacienty. Do studie byli zahrnuti pouze pacienti s renálním karcinomem z jasných buněk a nízkým nebo středním rizikem MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití a přežití bez progrese (PFS, progression-free survival).
Přibližně polovina pacientů byla dle klasifikace ECOG klasifikována jako stupeň 0 (ECOG performance status = 0), polovina byla dle klasifikace MSKCC v prognostické skupině s nízkým rizikem.
PFS bylo hodnoceno pomocí zaslepeného nezávislého radiologického posudku s použitím RECIST kritérií. PFS analýza byla provedena u 769 pacientů ve 342 případech. Medián PFS byl 167 dnů u pacientů randomizovaných do skupiny se sorafenibem v porovnání s 84 dny u pacientů v placebové skupině (HR = 0,44; 95% CI: 0,35-0,55; p<0,000001). Věk, MSKCC prognostická skupina, ECOG PS a předchozí terapie neovlivnila rozsah léčebného účinku.

Předběžná analýza (druhá předběžná analýza) celkového přežití byla provedena u 367 úmrtí z 903 pacientů. Nominální alfa hodnota pro tuto analýzu byla 0,0094. Medián přežití byl 19,3 měsíce u pacientů randomizovaných do skupiny sorafenibu ve srovnání s 15,9 měsíce u pacientů v placebové skupině (HR = 0,77; 95% CI: 0,63-0,95; p=0,015). V době této analýzy přešlo okolo 200 pacientů z placebo skupiny do skupiny sorafenibu.

Studie 2 byla fáze II, studie s přerušením léčby s pacienty s metastazujícími malignitami včetně RCC. Pacienti se stabilním onemocněním léčení sorafenibem byli randomizováni do placebové skupiny nebo pokračovali v terapii sorafenibem. Přežití bez progrese u pacientů s RCC bylo výrazně delší ve skupině sorafenibu (163 dnů), než ve skupině s placebem (41 dnů) (p=0,0001; HR = 0,29).

Prodloužení intervalu QT
V klinické farmakologické studii bylo u 31 pacienta zaznamenáváno měření QT/QTc před léčbou (výchozí hodnota) a po léčbě. Po jednom 28denním léčebném cyklu, v době nejvyšší koncentrace sorafenibu, byla hodnota QTcB prodloužena o 4±19 ms a QTcF o 9±18 ms ve srovnání s výchozí hodnotou (placebo). U žádného ze subjektů nebyly nalezeny během monitorování EKG po léčbě hodnoty QTcB nebo QTcF >500 ms (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním přípravkem obsahujícím sorafenib u všech podskupin pediatrické populace pro karcinom ledvin a karcinom ledvinné pánvičky (kromě nefroblastomu, nefroblastomatózy, sarkomu z jasných buněk, mesoblastického nefromu, medulárního karcinomu ledvin a rhabdoidního nádoru ledvin), karcinom jater a karcinom intrahepatálních žlučových cest (kromě hepatoblastomu), (viz bod 4.2, informace o podávání dětem).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce
Po podání tablet sorafenibu je průměrná relativní biologická dostupnost 38-49 % v porovnání s perorálním roztokem. Absolutní biologická dostupnost není známa. Po perorálním podání sorafenibu je maximální plazmatické koncentrace dosaženo přibližně za 3 hodiny. Když byl sorafenib podán společně s velmi tučným jídlem, jeho absorpce se snížila o 30 % ve srovnání s absorpcí při podání nalačno.
Po překročení dávky 400 mg dvakrát denně, průměrná C_{max} a AUC narůstají pomaleji než přímou úměrou. *In vitro* se sorafenib váže na lidské proteiny z 99,5 %.
Opakované dávkování sorafenibu po dobu 7 dnů vedlo k 2,5-7násobné akumulaci ve srovnání s podáním jedné dávky. Ustáleného stavu koncentrací sorafenibu je dosaženo během 7 dnů, přičemž poměr mezi vrcholovou a údolní průměrnou koncentrací (peak-to-through ratio) je menší než 2.

Biotransformace a eliminace
Poločas eliminace sorafenibu je přibližně 25-48 hodin. Sorafenib je metabolizován primárně v játrech, kde podléhá oxidační přeměně, pomocí CYP3A4, stejně jako glukuronidaci prostřednictvím UGT1A9. Konjugáty sorafenibu mohou být štěpeny v gastrointestinálním traktu glukuronidázovou aktivitou bakterií, dovolující reabsorpci nekonjugované léčivé látky. Ukázalo se, že současné podávání neomycinu s tímto procesem interferuje a že dochází ke snížení průměrné biologické dostupnosti

sorafenibu o 54 %.

Sorafenib tvoří přibližně 70-85 % z analytů cirkulujících v krevní plazmě v ustáleném stavu. Bylo identifikováno 8 metabolitů sorafenibu, přitom pět z nich bylo detekováno v plazmě. Hlavní metabolit sorafenibu přítomný v plazmě, pyridin-N-oxid, vykazuje *in vitro* podobné vlastnosti jako sorafenib. Tento metabolit tvoří přibližně 9-16 % analytů v oběhu v ustáleném stavu.

Po perorálním podání dávky 100 mg ve formě roztoku sorafenibu bylo 96 % dávky vyloučeno během 14 dnů, přitom se 77 % dávky vyloučilo stolicí a 19 % močí ve formě glukuronidovaných metabolitů. Nezměněný sorafenib, v množství 51 % z dávky, byl nalezen ve stolici, ale ne v moči, což naznačuje, že biliární exkrece nezměněné léčivé látky může přispět k eliminaci sorafenibu.

Farmakokinetika u zvláštních populací
Analýza demografických dat ukazuje, že není žádný vztah mezi farmakokinetikou a věkem (až do 65 let), pohlavím nebo tělesnou hmotností.

Pediatrická populace
Nebyly provedeny žádné studie zkoumající farmakokinetiku sorafenibu u pediatrických pacientů.

Rasa
Mezi subjekty kavkazské a asijské populace nejsou klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice.

Porucha funkce ledvin
Ve čtyřech klinických studiích fáze I byla expozice sorafenibu v ustáleném stavu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin podobná expozicím u pacientů s normální funkcí ledvin. Ve studii klinické farmakologie (jednorázová dávka 400 mg sorafenibu) nebyla pozorována souvislost mezi expozicí sorafenibem a renální funkcí u subjektů s normální renální funkcí a u subjektů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Nejsou dostupné žádné údaje u dialyzovaných pacientů.

Porucha funkce jater
U pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) s Child-Pugh A nebo B (lehkou až středně těžkou) poruchou funkce jater byly hodnoty expozice srovnatelné a v rozmezí hodnot pozorovaných u pacientů bez poruchy funkce jater. Farmakokinetika sorafenibu u pacientů s Child-Pugh A a B bez hepatocelulárního karcinomu byla podobná farmakokinetice u zdravých dobrovolníků. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů s Child Pugh C (těžkou) poruchou funkce jater. Sorafenib je převážně eliminován játry a expozice může být u těchto pacientů zvýšena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický bezpečnostní profil sorafenibu byl hodnocen u myší, potkanů, psů a králíků.
Studie zaměřená na vznik toxicity po opakovaném podávání odhalila změny (degenerační a regenerační) na mnoha orgánech při expozici nižší, než je očekávaná klinická expozice (založeno na porovnání AUC).
Po opakovaném dávkování byly u mladých a rostoucích psů pozorovány změny na kostech a zubech při expozicích nižších, než je klinická expozice. Změny spočívaly v nepravidelném ztluštění femorálních růstových plotének, v hypocelularitě kostní dřeně přiléhající ke změněným růstovým ploténkám a ve změnách složení dentinu. U dospělých psů podobné účinky indukovány nebyly.

Ve standardní sérii genotoxických studií byly získány pozitivní výsledky ve smyslu zvýšení počtu aberací ve struktuře chromozómů v *in vitro* analýzách savčích buněk (ovaria čínských křečíků), při metabolické aktivaci byla pozorována klastogenita. V Amesově testu ani v mikronukleovém testu u myší *in vivo* nebyla pozorována genotoxicita sorafenibu. Pro jeden z intermediátů, který vzniká v rámci výrobního procesu a ve finální léčivé látce je také přítomen (<0,15 %), byly získány pozitivní výsledky pro mutagenitu v rámci analýzy bakteriálních buněk *in vitro* (Amesův test). Kromě toho obsahovala šarže sorafenibu testovaná v standardních genotoxických sériích 0,34 % PAPE.
Studie kancerogenity nebyly pro sorafenib provedeny.

Nebyly prováděny žádné specifické studie na zvířatech pro zjištění vlivu sorafenibu na fertilitu. Nicméně se může očekávat nežádoucí účinek na mužskou a ženskou plodnost, neboť při studiích opakovaného dávkování na zvířatech byly objeveny změny na samčích a samičích orgánech při expozicích nižších, než jsou očekávané klinické expozice (založeno na AUC). Typické změny se projevovaly známkami degenerace a retardace ve varlatech, nadvarlatech, prostatě a semenných váčcích u potkanů. Samičky potkanů vykazovaly centrální nekrózu corpora lutea a přerušení vývoje folikulů v ovariích. Psi vykazovali tubulární degeneraci varlat a oligospermii.

Při podávání potkanům a králíkům v dávkování nižším než při klinické expozici měl sorafenib embryotoxické a teratogenní účinky. Pozorované účinky zahrnovaly pokles tělesné hmotnosti jak matky, tak plodu, zvýšený počet resorpcí zárodků a zvýšení množství jak externích, tak viscerálních malformací.

Studie hodnotící riziko pro životní prostředí prokázaly, že sorafenib-tosilát může přetrvávat v životním prostředí, může docházet k jeho biologické akumulaci a může být toxický pro životní prostředí. Informace o posouzení rizika pro životní prostředí jsou k dispozici v EPAR zprávě tohoto léčivého přípravku (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
hypromelosa 2910 (E 464)
sodná sůl kroskarmelosy (E 468)
mikrokrystalická celulosa (E 460)
magnesium-stearát (E 470b)
natrium-lauryl-sulfát (E 514)

Potahová vrstva tablety:
hypromelosa 2910 (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (3350) (E 1521)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

112 potahovaných tablet v kalendářních Al-PVC/PE/PVDC blistrech.

Na trhu nemusí být všechny typy balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/205/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 4. 2023