

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sorafenib Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg sorafenib (som tosylat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Røde, runde, bikonvekse, skråkantede, 12,0 mm i diameter, filmdrasjerte tabletter, merket med «H1» på den ene siden og blank på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hepatocellulært karsinom

Sorafenib Accord er indisert til behandling av pasienter med hepatocellulært karsinom (se pkt. 5.1).

Nyrecellekarsinom

Sorafenib Accord er indisert til behandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom der tidligere behandling med interferon alfa eller interleukin-2 har sviktet eller der slik behandling er uegnet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Sorafenib Accord skal overvåkes av en lege med erfaring i bruk av kreftbehandling.

Dosering

Anbefalt Sorafenib Accord-dose til voksne er 400 mg sorafenib (2 tabletter på 200 mg) to ganger daglig (tilsvarende en døgndose på 800 mg).

Behandlingen bør fortsettes så lenge klinisk nytte observeres, eller til uakseptable bivirkninger opptrer.

Dosejustering

Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig seponering eller dosereduksjon av sorafenib-behandlingen.

Når dosereduksjon er nødvendig ved behandling av hepatocellulært karsinom (HCC) og avansert nyrecellekarsinom (RCC), skal Sorafenib Accord-dosen reduseres til 2 tabletter på 200 mg sorafenib én gang daglig (se pkt. 4.4).

Hvis graden av ikke-hematologiske bivirkninger avtar, kan Sorafenib Accord-dosen økes.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Sorafenib Accord hos barn og ungdom i alderen < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering hos eldre er nødvendig (pasienter eldre enn 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter som krever dialyse (se pkt. 5.2).

Kontroll av væske- og elektrolyttbalansen anbefales hos pasienter med renal dysfunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child Pugh A eller B). Det finnes ingen tilgjengelige data fra behandling av pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Sorafenib Accord er til oral bruk.

Det anbefales at sorafenib gis utenom måltid eller sammen med et måltid som kun inneholder en liten eller moderat mengde fett. Hvis pasienten har til hensikt å innta et fettriikt måltid, bør sorafenib tablettene tas minst 1 time før eller 2 timer etter måltidet. Tablettene skal svelges med et glass vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dermatologisk toksisitet

Hånd-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi) og hudutslett er de vanligste bivirkningene av sorafenib. Hudutslett og hånd-fot-syndrom er oftest av CTC grad 1 og 2 (Common Toxicity Criteria), og opptrer vanligvis i løpet av de seks første ukene av sorafenib-behandlingen. Behandling av dermatologisk toksisitet kan innebære topikal behandling for å lindre symptomene, midlertidig seponering og/eller dosejustering av sorafenib, eller i alvorlige eller vedvarende tilfeller, seponering av sorafenib (se pkt. 4.8).

Hypertensjon

Økt forekomst av arteriell hypertensjon er sett hos sorafenib-behandlede pasienter. Hypertensjonen var oftest mild til moderat, forekom tidlig i behandlingen og kunne behandles med antihypertensiv standardterapi. Blodtrykk bør måles regelmessig og om nødvendig behandles i tråd med medisinsk praksis. Ved tilfeller av alvorlig eller vedvarende høyt blodtrykk, eller hypertensiv krise til tross for oppstart av antihypertensiv behandling, skal seponering av sorafenib-behandling vurderes (se pkt. 4.8).

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere (vaskulær endotel vekstfaktor) hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med Sorafenib Accord må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Hypoglykemi

Under behandling med sorafenib er det rapportert om redusert blodglukosenivå, som noen ganger har gitt kliniske symptomer og krevd sykehusinnleggelse på grunn av bevissthetstap. Ved symptomatisk hypoglykemi, skal sorafenib seponeres midlertidig. Blodglukosenivået hos diabetespasienter skal sjekkes regelmessig for å vurdere om det er behov for å justere dosen av antidiabetika.

Blødning

Økt risiko for blødning kan forekomme i forbindelse med sorafenib-behandling. Hvis en blødningsepisode krever medisinsk intervensjon, bør permanent seponering av sorafenib vurderes (se pkt. 4.8).

Myokardiskemi og/eller infarkt

I en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie (studie 1, se pkt. 5.1) var forekomsten av behandlingskrevende myokardiskemi/infarkt høyere i sorafenibgruppen (4,9 %) sammenlignet med placebogruppen (0,4 %). I studie 3 (se pkt. 5.1) var forekomsten av behandlingskrevende tilfeller av myokardiskemi/infarkt 2,7 % i sorafenibgruppen sammenlignet med 1,3 % i placebogruppen. Pasienter med ustabil hjerte-karsykdom eller nylig gjennomgått hjerteinfarkt var ekskludert i disse studiene. Midlertidig eller permanent seponering av sorafenib bør vurderes hos pasienter som utvikler myokardiskemi og/eller infarkt (se pkt. 4.8).

Forlenget QT-intervall

Det er vist at sorafenib forlenger QT/QTc-intervallet (se pkt. 5.1). Dette kan føre til en økt risiko for ventrikulære arytmier. Sorafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har eller kan utvikle forlenget QTc, f.eks. pasienter med medfødt lang QT-syndrom, pasienter som har fått en høy kumulativ dose ved antracyclinbehandling, pasienter som tar visse legemidler mot arytmi eller andre legemidler som kan føre til QT-forlengelse, og pasienter med elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi, hypokalsemi eller hypomagnesemi. Når sorafenib brukes til disse pasientene, bør regelmessig overvåking med elektrokardiogram (EKG) og måling av elektrolytter (magnesium, kalium og kalsium) vurderes under behandling.

Gastrointestinal perforasjon

Gastrointestinal perforasjon er en mindre vanlig bivirkning og har vært rapportert hos færre enn 1 % av pasientene behandlet med sorafenib. I noen tilfeller var dette ikke relatert til en synlig intraabdominal tumor. Behandling med sorafenib skal avbrytes (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Tilfeller av TLS, noen fatale, er rapportert ved overvåkning etter markedsføring hos pasienter behandlet med sorafenib. Risikofaktorer for TLS inkluderer høy tumorbyrde, preeksisterende kronisk nyreinsuffisiens, oliguri, dehydrering, hypotensjon og sur urin. Disse pasientene bør overvåkes nøye og behandles umiddelbart slik det er klinisk indisert. Profylaktisk hydrering bør vurderes.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C). Fordi sorafenib hovedsakelig elimineres via lever, kan eksponeringen være økt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Samtidig warfarinbehandling

Sjeldne tilfeller av blødning eller stigning i International Normalized Ratio (INR) er rapportert hos enkelte pasienter som ble behandlet med warfarin samtidig med sorafenib. Pasienter på samtidig warfarin- eller fenprokumonbehandling skal kontrolleres regelmessig med hensyn til forandringer i protrombintid, INR og blødningskomplikasjoner (se pkt. 4.5 og 4.8).

Sårtilhelingskomplikasjoner

Det er ikke gjort formelle studier på effekten av sorafenib på sårtilheling. Midlertidig avbrudd i sorafenib-behandling anbefales av forsiktighetshensyn hos pasienter som skal gjennomgå større kirurgiske inngrep. Det er begrenset klinisk erfaring med hensyn til tiden for gjenoppstart av behandlingen etter større kirurgiske inngrep. Derfor skal beslutningen om å starte opp igjen behandlingen med sorafenib etter et større kirurgisk inngrep baseres på klinisk bedømmelse av tilstrekkelig sårtilheling.

Eldre

Tilfeller av nyresvikt er rapportert. Overvåking av nyrefunksjonen bør vurderes.

Legemiddelinteraksjoner

Forsiktighet bør utvises hvis sorafenib administreres sammen med legemidler som metaboliseres/elimineres hovedsakelig via UGT1A1 (f.eks. irinotekan) eller UGT1A9-systemet (se pkt. 4.5).

Forsiktighet anbefales når sorafenib administreres samtidig med docetaxel (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av neomycin eller andre antibiotika som forstyrrer mikrofloraen i mage og tarm kan føre til at biotilgjengeligheten til sorafenib reduseres (se pkt. 4.5). Risikoen for reduserte plasmakonsentrasjoner av sorafenib bør vurderes før oppstart av antibiotikabehandling.

Høyere dødelighet har blitt rapportert hos pasienter med plateepitelkarsinom i lungene som ble behandlet med sorafenib i kombinasjon med platina-basert kjemoterapi. I to randomiserte studier som undersøkte pasienter med ikke-småcellet lungekreft, i undergruppen pasienter med plateepitelkarsinom som ble behandlet med sorafenib som tilleggsbehandling til paklitaxel/karboplatin, var HR for total overlevelse 1,81 (95 % KI 1,19; 2,74) og som tilleggsbehandling til gemcitabin/cisplatin 1,22 (95 % KI 0,82; 1,80). Ingen enkeltårsak til død var dominerende, men høyere forekomst av respirasjonssvikt, blødninger og infeksjoner ble observert hos pasienter behandlet med sorafenib som tilleggsbehandling til platina-basert kjemoterapi.

Sykdomsspesifikke advarsler

Nyrecellekarsinom

Pasienter med høy risiko i henhold til MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-prognosegruppen ble ikke inkludert i den kliniske fase III-studien med nyrecellekarsinom (se studie 1 i pkt. 5.1), og nytte-risiko hos disse pasientene er ikke evaluert.

Informasjon om innholdsstoffene

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Induktorer av metabolske enzymer

Rifampicin gitt i 5 dager før administrering av en enkeltdose sorafenib resulterte i en gjennomsnittlig 37 % reduksjon i AUC for sorafenib. Andre induktorer av CYP3A4-aktivitet og/eller glukuronidering (f.eks. *Hypericum perforatum*, også kjent som johannesurt, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og deksametason) kan også øke nedbrytningen av sorafenib og derved redusere plasmakonsentrasjonen.

CYP3A4-inhibitorer

Ketokonazol, en potent hemmer av CYP3A4, gitt daglig i 7 dager til friske frivillige menn påvirket ikke gjennomsnittlig AUC av én 50 mg sorafenibdose. Disse dataene indikerer at klinisk farmakokinetisk interaksjon mellom sorafenib og CYP3A4-inhibitorer er usannsynlig.

CYP2B6-, CYP2C8- og CYP2C9-substrater

Sorafenib hemmer CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro* i omtrent like stor grad. Kliniske farmakokinetiske studier viste imidlertid at administrering av 400 mg sorafenib to ganger daglig sammen med syklofosamid, et CYP2B6-substrat, eller paklitaksel, et CYP2C-substrat, ikke ga noen hemming av klinisk betydning. Disse dataene tyder på at sorafenib ikke er en hemmer av CYP2B6 eller CYP2C8 *in vivo* ved anbefalt dose på 400 mg to ganger daglig.

Det er heller ikke vist endring i gjennomsnittlig PT-INR sammenlignet med placebo ved samtidig behandling med sorafenib og warfarin, et CYP2C9-substrat. Risikoen for en klinisk relevant hemming av CYP2C9 ved bruk av sorafenib *in vivo* forventes derfor å være lav. Pasienter som bruker warfarin eller fenprokumon bør imidlertid få sjekket INR regelmessig (se pkt. 4.4).

CYP3A4-, CYP2D6- og CYP2C19-substrater

Samtidig behandling med sorafenib og midazolam, dekstrometorfan eller omeprazol, som er substrater for henholdsvis cytokrom CYP3A4, CYP2D6 og CYP2C19, forandret ikke eksponeringen for disse substansene. Dette indikerer at sorafenib hverken hemmer eller induserer disse cytokrom P450 isoenzymene. Klinisk farmakokinetiske interaksjoner mellom sorafenib og substrater for disse enzymerne er derfor usannsynlig.

UGT1A1- og UGT1A9-substrater

Sorafenib hemmer glukuronidering via UGT1A1 og UGT1A9 *in vitro*. Den kliniske relevansen av dette funnet er ikke kjent (se nedenfor og pkt. 4.4).

In vitro studier av CYP-enzyminduksjon

CYP1A2 og CYP3A4-aktiviteter var ikke endret etter sorafenib-behandling av humane hepatocytter i cellekultur, hvilket indikerer at sorafenib sannsynligvis ikke induserer CYP1A2 og CYP3A4.

P-gp-substrater

Det er vist at sorafenib hemmer transportproteinet p-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Økt plasmakonsentrasjon av P-gp substrater som digoksin kan ikke utelukkes ved samtidig administrering.

Kombinasjon med andre antineoplastiske legemidler

I kliniske studier har sorafenib vært administrert sammen med flere vanlige brukte doseringsregimer med andre cytostatika, inkludert gemcitabin, cisplatin, oksaliplatin, paklitaksel, karboplatin, kapecitabin, doksorubicin, irinotekan, docetaksel og syklofosfamid. Sorafenib viste ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til gemcitabin, cisplatin, karboplatin, oksaliplatin eller syklofosfamid.

Paklitaksel/karboplatin

Administrering av paklitaksel (225 mg/m²) og karboplatin (AUC=6) sammen med sorafenib (≤ 400 mg to ganger daglig), gitt med et 3-dagers opphold i doseringen av sorafenib (to dager før og den dagen paklitaksel/karboplatin administreres), førte ikke til noen signifikant effekt på farmakokinetikken til paklitaksel.

Samtidig administrering av paklitaksel (225 mg/m², én gang hver 3. uke) og karboplatin (AUC=6) sammen med sorafenib (400 mg to ganger daglig, uten opphold i doseringen av sorafenib), førte til en 47 % økning i sorafenibeksponeringen, en 29 % økning i paklitakseleksponeringen og en 50 % økning i eksponeringen for 6-OH paklitaksel. Farmakokinetikken til karboplatin ble ikke påvirket.

Disse dataene tyder på at det ikke er behov for dosejustering når paklitaksel og karboplatin administreres sammen med sorafenib med et 3-dagers opphold i doseringen av sorafenib (to dager før og den dagen paklitaksel/karboplatin administreres). Den kliniske betydningen av økningen i eksponering for sorafenib og paklitaksel ved koadministrering av sorafenib uten opphold i doseringen, er ikke kjent.

Kapecitabin

Samtidig administrering av kapecitabin (750-1050 mg/m² to ganger daglig, dag 1-14 hver 21. dag) og sorafenib (200 eller 400 mg to ganger daglig, kontinuerlig, uavbrutt administrering), førte ikke til noen signifikant endring i sorafenibeksponeringen, men en 15-50 % økning i kapecitabineksponeringen og en 0-52 % økning i eksponering for 5-FU. Den kliniske betydningen av disse to mindre til moderate økningene i eksponering for kapecitabin og 5-FU ved koadministrering med sorafenib er ikke kjent.

Doksorubicin/irinotekan

Samtidig administrering med sorafenib resulterte i en 21 % økning i AUC av doksorubicin. Ved samtidig administrering med irinotekan, hvis aktive metabolitt SN-38 metaboliseres videre via UGT1A1-systemet, økte AUC med 67 - 120 % for SN-38 og med 26 - 42 % for irinotekan. Klinisk signifikans av disse funnene er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Docetaksel

Ved samtidig administrering av docetaksel (75 eller 100 mg/m² gitt en gang hver 21. dag) og sorafenib (200 mg to ganger daglig eller 400 mg to ganger daglig fra dag 2 til dag 19 i en 21-dagers syklus med en 3-dagers doseringspause rundt administrering av docetaksel) resulterte i en 36 - 80 % økning i AUC og en 16 - 32 % økning i C_{max} for docetaksel. Forsiktighet anbefales når sorafenib administreres samtidig med docetaksel (se pkt. 4.4).

Kombinasjon med andre forbindelser

Neomycin

Samtidig administrering av neomycin, et legemiddel som brukes ved eradikering av bakteriefloraen i mage og tarm, påvirker den enterohepatiske resirkulasjonen av sorafenib (se pkt. 5.2, Metabolisme og eliminasjon). Dette resulterer i en lavere sorafenibeksponering. Hos friske, frivillige som ble behandlet med neomycin i 5 dager ble den gjennomsnittlige eksponeringen redusert med 54 %. Effekten av andre antibiotika har ikke blitt studert, men disse vil sannsynligvis også påvirke mikroorganismer med glukuronideringsaktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon

Kvinner i fertil alder må bruke effektiv prevensjon under behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av sorafenib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet inkludert misdannelser (se pkt. 5.3). Hos rotter ble det vist at sorafenib og dets metabolitter passerte placenta. Sorafenib forventes å forårsake skadelige effekter på fosteret. Sorafenib skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, og kun etter nøye overveielse av morens behov og risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om sorafenib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Hos dyr skilles sorafenib og/eller metabolitter ut i melk. Fordi sorafenib kan skade vekst og utvikling hos barn (se pkt. 5.3) skal kvinner ikke amme under behandling med sorafenib.

Fertilitet

Resultater fra dyrestudier tyder på at sorafenib kan nedsette fertiliteten hos menn og kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er ingen bevis for at sorafenib påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De viktigste alvorlige bivirkningene var myokardinfarkt/iskemi, gastrointestinal perforasjon, legemiddelindusert hepatitt, blødning og hypertensjon/hypertensiv krise.

De vanligste bivirkningene var diaré, tretthet (fatigue), alopesi, infeksjon, hånd-fot-hudreaksjon (tilsvarende palmar-plantar erytrodysestesi syndrom i MedDRA) og utslett.

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i flere ulike kliniske studier eller etter markedsføring er listet i tabell 1, inndelt etter organklasser (MedDRA) og frekvens. Frekvensene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Alle bivirkninger rapportert i flere ulike kliniske studier eller observert ved bruk etter markedsføring

System organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	infeksjon	follikulitt			
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	lymfopeni	leukopeni nøytropeni anemi trombocytope ni			
Forstyrrelser i immunsyste t			hypersensitivi- tetsreaksjoner (inkludert hudreaksjoner og urtikaria) anafylaktisk reaksjon	angioødem	
Endokrine sykdommer		hypo- thyreoidisme	Hyper- thyreoidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetin gede sykdommer	anoreksi hypofosfatemi	hypokalsemi hypokalemi hyponatremi hypoglykemi	dehydrering		tumorlysesyndrom
Psykiatriske lidelser		depresjon			
Nevrologiske sykdommer		perifer sensorisk nevropati dysgeusi	reversibel posterior leuko- encefalopati*		encefalopati°
Sykdommer i øre- og labyrint		tinnitus			
Hjerte- sykdommer		kongestiv hjertesvikt* myokardiskem i og infarkt*		QT- forlengelse	
Karsykdommer	blødninger (inkl. gastrointestinal- *, cerebralblødnin g* og blødning i luftveiene*) hypertensjon	"flushing"	hypertensive kriser*		aneurismer og arterie- disseksjoner

System organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		rhinoré dysfoni	interstitiell lungetykbdoms- liknende hendelser* (pneumonitt strålings- pneumonitt, akutt pustebesvær etc.)		
Gastrointestina le sykdommer	diaré kvalme oppkast forstoppelse	stomatitt (inkludert munntørhet og glossodynii) dyspepsi dysfagi gastroøsofagea l reflukssykdom	pankreatitt gastritt gastrointestinal e perforasjoner*		
Sykdommer i lever og galleveier			økning av bilirubin og ikterus, kolecystitt, kolangitt	legemiddel- indusert hepatitt*	
Hud- og underhuds- sykdommer	tørr hud hudutslett alopesi hånd-fot- hudreaksjon** erytem pruritus	keratoakantom / plateepitel- karsinom i hud eksfoliativ dermatitt akne deskvamasjon hyperkeratose	eksem erythema multiforme	radiodermatit t (senscade etter tidligere stråle- behandling) Stevens- Johnsons syndrom leukocyto- klastisk vaskulitt toksisk epidermal nekrolyse*	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi	myalgi muskelspasme r		rabdomyolys e	
Sykdommer i nyre og urinveier		nyresvikt proteinuri		nefrotisk syndrom	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdomm er		erekttil dysfunksjon	gynekomasti		

System organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet	tretthet smerter (inkludert munn, abdominale, skjelett, tumorsmerter og hodepine) feber	asteni influensalikne nde sykdom slimhinne- betennelse			
Undersøkelser	vekttap forhøyet amylase forhøyet lipase	forbigående forhøyede transaminaser	forbigående forhøyet alkalisk fosfatase i blod unormale INR- verdier unormale protrombin- verdier		

* Bivirkningene kan være livstruende eller fatale. Disse tilfellene er enten mindre vanlige eller enda mindre frekvente enn dette.

** Hånd-fot-hudreaksjon tilsvarende palmar-plantar erytrodysestesi syndrom i MedDRA.

◦ Tilfeller er rapportert etter markedsføring.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

Kongestiv hjertesvikt

I industrisponsede, kliniske studier ble kongestiv hjertesvikt rapportert som en bivirkning hos 1,9 % av pasientene som ble behandlet med sorafenib (n= 2276). I studie 11213 (RCC) ble bivirkninger forenlig med kongestiv hjertesvikt rapportert hos 1,7 % av pasientene som ble behandlet med sorafenib og hos 0,7 % som fikk placebo. I studie 100554 (HCC) ble slike hendelser rapportert hos 0,99 % av de som ble behandlet med sorafenib og hos 1,1 % som fikk placebo.

Ytterligere informasjon om spesielle populasjoner

I kliniske studier forekom visse bivirkninger, for eksempel hånd-fot-hudreaksjoner, diaré, alopesi, vekttap, hypertensjon, hypokalsemi og keratoakantom/plateepitelkarsinom i hud betraktelig hyppigere hos pasienter med differensiert thyreoideakarsinom sammenlignet med pasienter i studiene av nyrecellekarsinom og hepatocellulært karsinom.

Avvikende laboratorieverdier hos pasienter med HCC (studie 3) og RCC (studie 1)

Rapporter om forhøyet lipase og amylase var svært vanlig. I studie 1 (nyrecellekarsinom (RCC)) og studie 3 (hepatocellulært karsinom (HCC)) forekom økning i lipase, CTCAE grad 3 eller 4, hos 11 % henholdsvis 9 % av pasientene i sorafenibgruppen sammenlignet med 7 % henholdsvis 9 % av pasienter i placebogruppen. Økning i amylase, CTCAE grad 3 eller 4, ble rapportert hos 1 % og 2 % av pasientene i sorafenibgruppen i studie 1, henholdsvis studie 3, sammenlignet med 3 % av pasientene i hver av placebogruppene. Klinisk pankreatitt ble rapportert hos 2 av 451 sorafenib-behandlede pasienter (CTCAE grad 4) i studie 1, hos 1 av 297 sorafenib-behandlede pasienter (CTCAE grad 2) i studie 3 og 1 av 451 pasienter (CTCAE grad 2) i placebogruppen i studie 1.

Hypofosfatemi var et svært vanlig laboratoriefunn, og ble sett hos 45 % og 35 % av sorafenib-behandlede pasienter sammenlignet med 12 % og 11 % i placebogruppen i studie 1, henholdsvis studie 3. Hypofosfatemi CTCAE grad 3 (1 - 2 mg/dl) ble i studie 1 sett hos 13 % av pasientene i sorafenibgruppen og hos 3 % av pasientene i placebogruppen, og i studie 3 hos 11 % av pasientene i sorafenibgruppen og 2 % av pasientene i placebogruppen. Det var ingen tilfeller av hypofosfatemi

CTCAE grad 4 (< 1 mg/dl) i noen av gruppene i studie 1, og ett tilfelle i placebogruppen i studie 3. Etiologien til hypofosfatemi forbundet med sorafenib er ikke kjent.

Avvikende laboratorieresultater, CTCAE grad 3 eller 4, forekom hos ≥ 5 % av sorafenibbehandlede pasienter, inkludert lymfopeni og nøytropeni.

I studie 1 og studie 3 ble hypokalsemi rapportert hos henholdsvis 12 % og 26,5 % av sorafenibbehandlede pasienter sammenlignet med henholdsvis 7,5 % og 14,8 % av placebopasientene. De fleste tilfellene av hypokalsemi var av mild grad (CTCAE grad 1 og 2). I studie 1 og studie 3 forekom hypokalsemi (6,0–7,0 mg/dl) av CTCAE grad 3 hos henholdsvis 1,1 % og 1,8 % av sorafenib-behandlede pasienter og hos henholdsvis 0,2 % og 1,1 % av pasientene i placebogruppen, og hypokalsemi (<6,0 mg/dl) av CTCAE grad 4 forekom hos henholdsvis 1,1 % og 0,4 % hos sorafenib-behandlede pasienter og hos henholdsvis 0,5 % og 0 % av pasientene i placebogruppen. Etiologien til hypokalsemi forbundet med sorafenib er ikke kjent.

I studiene 1 og 3 ble redusert kalium observert hos henholdsvis 5,4 % og 9,5 % av pasientene behandlet med sorafenib, sammenlignet med henholdsvis 0,7 % og 5,9 % av pasientene behandlet med placebo. De fleste tilfellene av rapportert hypokalemi var av mild grad (CTCAE grad 1). I disse studiene forekom hypokalemi av CTCAE grad 3 hos 1,1 % og 0,4 % av pasientene behandlet med sorafenib, og 0,2 % og 0,7 % av pasientene i placebogruppen. Det ble ikke rapportert om hypokalemi av CTCAE grad 4.

Avvikende laboratorieverdier hos pasienter med DTC (studie 5)

Hypokalsemi ble rapportert hos 35,7 % av pasientene behandlet med sorafenib sammenlignet med 11,0 % av placebopasientene. De fleste rapportene av hypokalsemi var av mild grad. CTCAE grad 3 hypokalsemi forekom hos 6,8 % av pasienter behandlet med sorafenib og 1,9 % av pasientene i placebogruppen, og CTCAE grad 4 hypokalsemi forekom hos 3,4 % av pasientene behandlet med sorafenib og 1,0 % av pasientene i placebogruppen.

Andre klinisk relevante avvik i laboratorieverdier i studie 5 er vist i tabell 2.

Tabell 2: Behandlingskrevende avvik i laboratorieverdier rapportert hos pasienter med DTC (studie 5) i dobbeltblindet periode

Laboratorieparameter, (i % av undersøkte prøver)	Sorafenib n=207			Placebo n=209		
	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						
Anemi	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocytopeni	18,4	0	0	9,6	0	0
Nøytropeni	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymfopeni	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Hypokalemi	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypofosfatemi**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Sykdommer i lever og galleveier						
Økt bilirubin	8,7	0	0	4,8	0	0
Økt ALAT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Økt ASAT	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Undersøkelser						
Økt amylase	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Økt lipase	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

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

** Etiologien til hypofosfatemi forbundet med sorafenib er ikke kjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikk behandling ved overdosering med sorafenib. Den høyeste sorafenibdosen som er benyttet i kliniske studier er 800 mg to ganger daglig. Bivirkningene som ble observert ved denne dosen var primært diaré og dermatologiske hendelser. Ved mistenkt overdose bør sorafenib seponeres og pasienten bør gis understøttende behandling etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX02

Sorafenib er en multikinasehemmer som har vist både antiproliferative og antiangiogene effekter *in vitro* og *in vivo*.

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Sorafenib er en multikinasehemmer som hemmer proliferasjonen av kreftceller *in vitro*. Sorafenib hemmer tumorvekst i et bredt spekter av humant tumorvev implantert hos mus uten tymus. Det skjer også en reduksjon av tumorangiogenese. Sorafenib hemmer aktiviteten i flere mål molekyler i kreftceller (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, og FLT-3) og i svulstens blodkar (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR- β). RAF-kinaser er serin/tryoninkinaser, mens c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR- β er tyrosinkinasereseptorer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt og sikkerhet av sorafenib er undersøkt hos pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC) hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC).

Hepatocellulært karsinom

Studie 3 (studie 100554) var en fase III, internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 602 pasienter med hepatocellulært karsinom. Demografi og sykdoms karakteristika ved studiestart var sammenlignbare for sorafenib- og placebogruppen med hensyn til ECOG status (status 0: 54 % vs. 54 %; status 1: 38 % vs. 39 %; status 2: 8 % vs. 7 %), TNM-stadium (stadium I: < 1 % vs. < 1 %; stadium II: 10,4 % vs. 8,3 %; stadium III: 37,8 % vs. 43,6 %; stadium IV: 50,8 % vs. 46,9 %), og BCLC-stadium (stadium B: 18,1 % vs. 16,8 %; stadium C: 81,6 % vs. 83,2 %; stadium D: < 1 % vs. 0 %).

Studien ble stoppet etter at en planlagt interimanalyse av total overlevelse viste effekt som overskred den forhåndsdefinert effektgrensen. Analysen av total overlevelse viste en statistisk signifikant fordel av sorafenib sammenlignet med placebo (HR: 0,69, $p = 0,00058$, se tabell 3).

Det er begrensede data fra denne studien hos pasienter med Child Pugh B leverfunksjonsforstyrrelse, og bare én pasient med Child Pugh C var inkludert.

Tabell 3: Effekresultater fra studie 3 (study 100554) med hepatocellulært karsinom

Effektparameter	Sorafenib (n=299)	Placebo (n=303)	P-verdi	HR (95 % CI)
Total overlevelse [median, uker (95 % KI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Tid til progresjon [median, uker (95 % KI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

KI=konfidensintervall, HR = Hazard ratio (sorafenib over placebo)

* statistisk signifikant da p-verdien var under den forhåndsdefinerte "O'Brien Fleming stoppgrense" på 0,0077

** uavhengig radiologisk undersøkelse

I en annen fase III, internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (studie 4, 11849) ble den kliniske fordel av sorafenib hos 226 pasienter med avansert hepatocellulært karsinom evaluert. I denne studien, som ble utført i Kina, Korea og Taiwan, ble funnene i studie 3 med hensyn til den fordelaktige nytte/risiko-profilen for sorafenib bekreftet (HR (OS): 0,68, $p = 0,01414$).

I de forhåndsdefinerte strata (ECOG-status, tilstedeværelse eller fravær av makroskopisk vaskulær invasjon og/eller ekstrahepatisk tumorvekst) for både studie 3 og 4, var HR gjennomgående i favør av sorafenib sammenlignet med placebo. Eksplorative undergruppeanalyser antydte at pasienter med fjernmetastaser ved "baseline" fikk mindre uttalt behandlingseffekt.

Nyrecellekarsinom

Sikkerhet og effekt av sorafenib ved behandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) ble studert i to kliniske studier:

Studie 1 (studie 11213) var en fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 903 pasienter. Kun pasienter med klarcellet nyrekarsinom og god eller intermediær MSKCC prognose (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) ble inkludert. Primære endepunkt var total overlevelse og progresjonsfri overlevelse (PFS).

Omtrent halvparten av pasientene hadde en funksjonsstatus tilsvarende ECOG 0, og halvparten hadde god prognose iht. MSKCC.

PFS ble evaluert ved en blindet uavhengig radiologisk undersøkelse der RECIST kriteriene ble brukt. PFS-analysen ble utført etter 342 hendelser hos 769 pasienter. Median PFS var 167 dager hos pasienter randomisert til sorafenib sammenlignet med 84 dager hos pasienter i placebogruppen (HR = 0,44; 95 % KI: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Alder, MSKCC prognosegruppe, ECOG funksjonsstatus og tidligere behandling påvirket ikke behandlingseffekten.

En interimanalyse (andre interimanalysen) av total overlevelse ble utført etter 367 dødsfall hos 903 pasienter. Den nominelle alfa-verdien for denne analysen var 0,0094. Median overlevelse var 19,3 måneder hos pasienter randomisert til sorafenib sammenlignet med 15,9 måneder hos pasienter i placebogruppen (HR = 0,77; 95 % KI: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). Ved dette analysetidspunktet hadde ca. 200 pasienter krysset over til sorafenib fra placebogruppen.

Studie 2 var en fase II, "discontinuation study" hos pasienter med metastaserende malignitet inkludert RCC. Pasienter med stabil sykdom ved sorafenib-behandling ble randomisert til placebo eller fortsatt sorafenib-behandling. Progresjonsfri overlevelse hos pasienter med RCC var signifikant lenger for sorafenibgruppen (163 dager) enn for placebogruppen (41 dager) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Forlenget QT-intervall

I en klinisk farmakologisk studie ble QT/QTc-verdier målt hos 31 pasienter ved "baseline" (før behandling) og etter behandling. Etter en 28-dagers behandlingssyklus, målt ved tidspunktet for maksimal konsentrasjon av sorafenib, var QTcB forlenget med 4 ± 19 millisekunder og QTcF med 9 ± 18 millisekunder sammenlignet med placebobehandling før behandling. Ingen personer hadde en QTcB eller QTcF på >500 millisekunder under EKG-overvåking etter avsluttet behandling (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder sorafenib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen, ved nyre- og nyrebekkenkarsinom (unntatt nefroblastom, nefroblastomatose, klarcellet sarkom, mesoblastisk nefrom, karsinom i nyremedulla og rhabdoid nyretumor) og lever og intrahepatisk gallegangskarsinom (unntatt hepatoblastom) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter administrering av sorafenib tabletter er gjennomsnittlig relativ biotilgjengelighet 38 - 49 % sammenlignet med en mikstur, oppløsning. Absolutt biotilgjengelighet er ikke kjent. Etter oral administrering nås maksimal plasmakonsentrasjon etter ca. 3 timer. Gitt sammen med et fettrikt måltid reduseres absorpsjonen med 30 % sammenlignet med inntak på fastende mage.

Gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC økte mindre enn proporsjonalt ved doser over 400 mg gitt to ganger daglig. Plasmaproteinbinding *in vitro* er 99,5 %.

Gjentatt dosering av sorafenib i 7 dager resulterte i en 2,5 til 7 gangers akkumulering sammenlignet med administrering av én enkeltdose. Steady state plasmakonsentrasjon nås i løpet av 7 dager, med en "peak/trough-ratio" på mindre enn 2.

Steady state-konsentrasjonene av sorafenib administrert med 400 mg to ganger daglig ble evaluert hos pasienter med DTC, RCC og HCC. Den høyeste gjennomsnittlige konsentrasjonen ble observert hos DTC-pasienter (ca. det dobbelte av det som ble observert hos pasienter med RCC og HCC), men varierte i stor grad for alle tumortyper. Årsaken til den økte konsentrasjonen hos pasienter med DTC er ikke kjent.

Biotransformasjon og eliminasjon

Halveringstiden for sorafenib er ca. 25 - 48 timer. Sorafenib metaboliseres hovedsakelig i lever og gjennomgår oksidativ metabolisme, mediert ved CYP3A4, samt glukuronidering mediert ved UGT1A9. Konjugater av sorafenib kan spaltes i mage- og tarmkanalen gjennom bakteriell glukuronideringsaktivitet, som fører til reabsorpsjon av ukonjugert virkestoff. Samtidig administrering av neomycin påvirker denne prosessen og reduserer den gjennomsnittlige biotilgjengeligheten av sorafenib med 54 %.

Sorafenib står for ca. 70 - 85 % av sirkulerende metabolitter i plasma ved steady state. Åtte metabolitter av sorafenib er identifisert, hvorav fem er påvist i plasma. Den sirkulerende hovedmetabolitten, pyridin-N-oksidi, viser *in vitro* en effekt som likner sorafenib. Denne metabolitten utgjør ca. 9 - 16 % av sirkulerende metabolitter ved steady state.

Etter oral administrering av en løsning inneholdende 100 mg sorafenib, ble 96 % av dosen gjenfunnet i løpet av 14 dager, hvorav 77 % av dosen ble utskilt via feces og 19 % via urin i form av glukuroniderte metabolitter. Uforandret sorafenib utgjorde 51 % av dosen og ble kun funnet i feces, og ikke i urin. Dette indikerer at utskillelse av uforandret virkestoff via galle kan bidra til eliminasjon av sorafenib.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Analyser av demografiske data viser at det ikke er noen sammenheng mellom farmakokinetikk og alder (opp til 65 år), kjønn eller kroppsvekt.

Pediatrisk populasjon

Det er ikke gjort studier for å undersøke farmakokinetikken til sorafenib hos barn.

Rase

Det er ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken mellom kaukasiske og asiatiske personer.

Nedsatt nyrefunksjon

Eksposering for sorafenib var lik hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon i fire fase I studier. I en klinisk farmakologisk studie (enkeltdose på 400 mg sorafenib) ble det ikke sett noen sammenheng mellom inntak av sorafenib og nyrefunksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon, eller lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data hos dialysepasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med levercellekarsinom (HCC) og lett til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A eller B), var eksponeringsgraden sammenlignbar med den observert hos pasienter med normal leverfunksjon. Farmakokinetikken til sorafenib hos pasienter med Child-Pugh A og B uten HCC var tilsvarende farmakokinetikken hos friske frivillige. Det finnes ingen tilgjengelige data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh C). Sorafenib elimineres hovedsakelig via lever, og eksponeringen kan være forhøyet hos denne pasientgruppen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen for sorafenib er undersøkt i mus, rotte, hund og kanin. Toksisitetstester ved gjentatt dosering viste forandringer (degenerasjon og regenerasjon) i ulike organer ved lavere eksponeringsnivåer enn forventet ved klinisk bruk (basert på AUC sammenligninger).

Gjentatt dosering til unge hunder i vekst viste effekter på knokler og tenner ved lavere eksponeringsnivå enn ved klinisk bruk. Forandringene bestod av uregelmessig fortykkelse av femoral epifyseplate, hypocellularitet av benmarg nær den forandrede epifyseplaten, og forandringer i dentinsammensetningen. Tilsvarende forandringer ble ikke indusert hos voksne hunder.

Standard gentoksisitetsstudier ble utført, og med positive resultater i form av økning av strukturelle kromosomavvik i en *in vitro* test i mammalske celler (eggstokker fra kinesiske hamster) for klastogenisitet i nærvær av metabolsk aktivisering. Sorafenib var ikke gentoksisk i Ames test eller i *in vivo* mikronukleustest hos mus. Et intermediat i produksjonsprosessen som også gjenfinnes i den endelige aktive substansen (< 0,15 %), testet positivt med hensyn til mutagenisitet i en *in vitro* test i bakterieceller (Ames test). Sorafenib-batchen som ble brukt i standardtestene av gentoksisitet inneholdt 0,34 % PAPE.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med sorafenib.

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å se på effekten av sorafenib på fertilitet. En uønsket effekt på mannlig og kvinnelig fertilitet kan imidlertid forventes, fordi studier i dyr med gjentatt dosering viste forandringer i reproduksjonsorganer hos hanner og hunner ved lavere eksponeringsnivåer enn forventet ved klinisk bruk (basert på AUC). Typiske forandringer bestod av tegn på degenerasjon og retardasjon av testis, bitestiklene, prostata og sædblære hos rotte. Hunnrotter viste sentralnekrose av corpora lutea og stopp i follikelutviklingen i ovariene. Hunder viste tubulær degenerasjon av testis og oligospermi.

Det er vist at sorafenib er embryotoksisk og teratogent når det blir gitt til rotter og kaniner ved lavere eksponeringsnivåer enn ved klinisk bruk. Observerte effekter inkluderte minsket kroppsvekt hos mor og foster, økning i antallet føtale resorpsjoner og et økt antall ytre og viskerale misdannelser.

Studier på evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA) har vist at sorafenibtosylat har potensial til å være vedvarende og bioakkumulerende og toksisk for miljøet. Informasjon om evaluering av miljørisiko er tilgjengelig i EPAR for dette legemidlet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Krysskarmellosenatrium
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Hypromellose
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Tablett drasjering:

Hypromellose (E464)

Makrogol (E1521)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte aluminium-aluminium endoseblisterpakninger med 112 x 1 filmdrasjerte tabletter i en eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan være en potensiell risiko for miljøet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6ª Planta

08039 Barcelona

Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1696/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første autorisasjon: 09. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sorafenib Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter

sorafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 200 mg sorafenib (som tosylat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

112 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

08039 Barcelona
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1696/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sorafenib Accord #200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sorafenib Accord 200 mg tabletter

sorafenib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MA
TI
ON
TO
FR
LØ
SØ

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Sorafenib Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter sorafenib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sorafenib Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sorafenib Accord
3. Hvordan du bruker Sorafenib Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sorafenib Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Sorafenib Accord er og hva det brukes mot

Sorafenib Accord brukes til å behandle leverkreft (*hepatocellulært karsinom*).

Sorafenib Accord brukes også til å behandle fremskreden nyrekreft (*avansert nyrecellekarsinom*) der standardbehandling ikke har klart å stoppe sykdommen eller vurderes som uegnet.

Sorafenib Accord er en såkalt *multikinasehemmer*. Den virker ved å senke veksthastigheten til kreftceller og ved å kutte av blodtilførselen som gjør at kreftcellene kan vokse.

2. Hva du må vite før du bruker Sorafenib Accord

Bruk ikke Sorafenib Accord

- **dersom du er allergisk** overfor sorafenib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Sorafenib Accord.

Vis forsiktighet ved bruk av Sorafenib Accord

- **dersom du har hudproblemer.** Sorafenib Accord kan forårsake hudutslett og hudreaksjoner, spesielt på hender og føtter. Dette kan vanligvis behandles av legen din. Hvis ikke kan legen gjøre en pause i behandlingen eller stoppe hele behandlingen.
- **dersom du har høyt blodtrykk.** Sorafenib Accord kan øke blodtrykket. Legen din vil vanligvis kontrollere blodtrykket og kan gi deg en medisin for behandling av høyt blodtrykk.
- **dersom du har eller har hatt en aneurisme** (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) **eller en rift i blodåreveggen.**
- **dersom du har diabetes.** For å minimere risikoen for lavt blodsukker skal blodsukkernivået hos pasienter med diabetes sjekkes regelmessig for å vurdere om det er behov for å justere dosen av legemidler til behandling av diabetes.
- **dersom du får problemer med blødninger eller hvis du tar warfarin eller fenprokumon.** Behandling med Sorafenib Accord kan gi en økt risiko for blødninger. Hvis du tar warfarin eller

fenprokumon, medisiner som tynner blodet og forhindrer at blod leverer seg, vil du ha en større risiko for blødninger.

- **dersom du får brystmerter eller hjerteproblemer.** Legen din vil bestemme om det skal gjøres en pause i behandlingen eller om behandlingen skal stoppes.
- **dersom du har en hjertesykdom,** f.eks. unormale elektriske signaler som kalles ”forlenget QT-intervall”.
- **dersom du skal gjennomgå en operasjon, eller nylig har hatt en operasjon.** Sorafenib Accord kan påvirke måten sår gror på. Du må vanligvis avbryte behandlingen med Sorafenib Accord dersom du skal ha en operasjon. Legen din vil bestemme når du kan starte opp igjen med Sorafenib Accord.
- **dersom du tar irinotekan, eller gis docetaksel,** som også er medisiner mot kreft. Sorafenib Accord kan øke effektene, og spesielt bivirkningene, av disse medisinene.
- **dersom du tar neomycin eller andre antibiotika,** kan effekten av Sorafenib Accord reduseres.
- **dersom du har alvorlig leverskade.** Du vil kunne oppleve mer alvorlige bivirkninger mens du tar denne medisinen.
- **dersom du har dårlig nyrefunksjon.** Legen din vil kontrollere væske- og saltbalansen.
- **fruktbarhet.** Sorafenib Accord kan minske fruktbarheten hos både menn og kvinner. Hvis du er bekymret, snakk med en lege.
- **hull i tarmveggen (gastrointestinal perforasjon)** kan oppstå under behandling (se avsnitt 4 ”Mulige bivirkninger”). I slike tilfeller vil legen stoppe behandlingen.
- **dersom du har skjoldkirtelkreft.** Legen vil da overvåke mengden av kalsium- og thyreoideahormon (hormoner fra skjoldkirtelen) i blodet.
- **kontakt legen din umiddelbart hvis du opplever følgende symptomer da disse kan være tegn på en livstruende tilstand:** kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, muskelkramper, anfall, uklar urin og trøtthet. Disse kan være forårsaket av en rekke stoffskifterelaterte komplikasjoner som kan opptre under kreftbehandling og skyldes nedbrytningsprodukter av døende kreftceller (tumorlysesyndrom (TLS)). Dette kan føre til endringer i nyrefunksjonen og akutt nyresvikt (se også avsnitt 4: Mulige bivirkninger).

Hvis noe av dette gjelder for deg må du rådføre deg med legen din. Du kan trenge behandling for det, eller legen din kan velge å endre doseringen av Sorafenib Accord eller stoppe behandlingen (se også avsnitt 4 ”Mulige bivirkninger”).

Barn og ungdom

Sorafenib har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom ennå.

Andre legemidler og Sorafenib Accord

Noen medisiner påvirker Sorafenib Accord eller blir påvirket av det. Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler:

- rifampicin, neomycin eller andre legemidler til behandling av infeksjoner (**antibiotika**)
- johannesurt, en naturmedisin mot **depresjon**
- fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital, til behandling av **epilepsi** og andre tilstander
- deksametason, et **kortikosteroid** brukt ved forskjellige sykdomstilstander
- warfarin eller fenprokumon, antikoagulantia som **forhindrer at blodet leverer seg**
- doksorubicin, kapecitabin, docetaksel, paklitaksel eller irinotekan, som er andre **medisiner mot kreft**
- digoksin, til behandling av mild til moderat **hjertesvikt**

Graviditet og amming

Unngå å bli gravid under behandling med Sorafenib Accord. Hvis du kan bli gravid skal du bruke et sikkert prevensjonsmiddel mens behandlingen pågår. Hvis du skulle bli gravid under behandling med Sorafenib Accord må du rådføre deg med legen, og legen vil bestemme om behandlingen skal fortsette.

Du skal ikke amme barnet ditt under behandling med Sorafenib Accord, fordi denne medisinen kan påvirke vekst og utvikling hos barn.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke vist at Sorafenib Accord påvirker evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

Sorafenib Accord inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Sorafenib Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Sorafenib Accord til voksne er 2 x 200 mg tabletter to ganger daglig.

Dette tilsvarer en døgndose på 800 mg eller fire tabletter daglig.

Svelg Sorafenib Accord tabletter med et glass vann, enten utenom et måltid, eller sammen med et måltid som inneholder lite eller moderate mengder fett. Ta ikke tablettene samtidig med et fettriikt måltid, da dette kan gjøre Sorafenib Accord mindre effektiv. Hvis du skal innta et fettriikt måltid, må du ta tablettene minst 1 time før eller 2 timer etter måltidet.

Det er viktig å ta dette legemidlet til omtrent samme tid hver dag, slik at det blir en jevn mengde i blodbanen.

Du vil vanligvis fortsette å ta dette legemidlet så lenge du har nytte av behandlingen og ikke plages av uakseptable bivirkninger.

Dersom du tar for mye av Sorafenib Accord

Rådfør deg med lege umiddelbart hvis du (eller noen andre) har tatt mer enn foreskrevet dose. Tas for mye Sorafenib Accord får man sannsynligvis flere eller alvorlige bivirkninger, spesielt diaré og hudreaksjoner. Legen kan be deg om å slutte å ta dette legemidlet.

Dersom du har glemt å ta Sorafenib Accord

Hvis du har glemt å ta en dose, ta den så fort du kommer på det. Hvis det snart er tid for neste dose, hopp over den dosen du har glemt og fortsett som normalt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Denne medisinen kan også påvirke resultatet av noen blodprøver.

Svært vanlige bivirkninger: (kan opptre hos flere enn 1 av 10 personer)

- diaré
- uvelhet (*kvalme*)
- utmattelse eller tretthet (*fatigue*)
- smerter (kan være smerter i munnen eller magen, hodepine, skjelettsmerter, tumorsmerter)
- håravfall (*alopesi*)
- røde eller smertefulle håndflater og fotsåler (*hånd-fot-hudreaksjon*)
- kløe eller utslett
- oppkast
- blødning (inkludert blødning i hjernen, tarmveggen og luftveiene)
- høyt blodtrykk, eller økning i blodtrykket (*hypertensjon*)
- infeksjoner
- redusert appetitt (*anoreksi*)
- forstoppelse
- leddsmerter (*artralgi*)
- feber
- vekttap
- tørr hud

Vanlige bivirkninger: (kan opptre hos opptil 1 av 10 personer)

- influensalignende sykdom
- dårlig fordøyelse (*dyspepsi*)
- vanskeligheter med å svelge (*dysfagi*)
- betent eller tørr munn, smerter i tungen (*stomatitt og slimhinnebetennelse*)
- lavt nivå av kalsium i blodet (*hypokalsemi*)
- lavt nivå av kalium i blodet (*hypokalemi*)
- lavt nivå av blodsukker (*hypoglykemi*)
- muskelsmerter (*myalgi*)
- forstyrrelser i følelser i fingre og tær, inkludert prikking og nummenhet (*perifer sensorisk nevropati*)
- depresjon
- ereksjonsproblemer (*impotens*)
- endret stemme (*dysfoni*)
- kviser
- betent, tørr eller skjellende hud som flasser (*dermatitt, hudavskalling*)
- hjertesvikt
- hjerteinfarkt eller brystmerter
- øresus (*tinnitus*)
- nyresvikt
- unormalt høyt nivå av protein i urinen (*proteinuri*)
- generell svakhet eller tap av styrke (*asteni*)
- redusert antall hvite blodceller (*leukopeni og nøytropeni*)
- redusert antall røde blodceller (*anemi*)
- lavt antall blodplater i blodet (*trombocytopeni*)
- betennelse i hårsekkene (*follikulitt*)
- for lav aktivitet i skjoldkirtelen (*hypothyroidisme*)
- lavt natriumnivå i blodet (*hyponatremi*)
- endring i smakssansen (*dysgeusi*)
- rødhet i ansiktet og ofte andre områder av huden
- rennende nese (*rhinoré*)
- halsbrann (*gastroøsofageal reflukssykdom*)
- hudkreft (*keratoakantomer/plateepitelkarsinom i huden*)
- fortykkelse av det ytre laget av huden (*hyperkeratose*)
- en plutselig, ufrivillig sammentrekning av en muskel (*muskelspasmer*)

Mindre vanlige bivirkninger: (kan opptre hos opptil 1 av 100 personer)

- betent mageslimhinne (*gastritt*)

- buksmerter på grunn av betennelse i bukspyttkjertelen, betennelse i galleblæren og/eller gallegangene
- gulfarget hud eller øyne (*gulsott*) på grunn av høye nivåer av gallestoffer (*hyperbilirubinemi*)
- overfølsomhetsreaksjoner (kan være hudreaksjoner og elveblest)
- dehydrering
- forstørrede bryster (*gynekomasti*)
- pustebesvær (*lungesykdom*)
- eksem
- for høy aktivitet i skjoldkjertelen (*hyperthyreoidisme*)
- hudblærer (*erythema multiforme*)
- unormalt høyt blodtrykk
- hull i tarmveggen (*gastrointestinal perforasjon*)
- forbigående hevelse i bakre del av hjernen som kan forbindes med hodepine, endret bevissthet, anfall og visuelle symptomer inkludert synstap (*reversibel posterior leukoencefalopati*)
- en plutselig, alvorlig allergisk reaksjon (*anafylaktisk reaksjon*)

Sjeldne bivirkninger: kan opptre hos opptil 1 av 1000 personer

- allergisk reaksjon med hevelse i huden (f.eks. ansikt, tunge) som kan forårsake problemer med å puste eller svelge (*angioødem*)
- unormal hjerterytme (*forlenget QT-intervall*)
- betennelse i leveren, som kan føre til kvalme, oppkast, magesmerter og gulsott (*legemiddelindusert hepatitt*)
- solbrent-lignende utslett som kan forekomme i hud som tidligere har vært utsatt for strålebehandling, og som kan bli alvorlig (*radiodermatitt, senskade etter tidligere stråling*)
- alvorlige reaksjoner i hud og/eller slimhinner som kan gi smertefulle blærer og feber, samt hud som løsner (*Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse*)
- unormal nedbrytning av muskler som kan føre til nyreproblemer (*rabdomyolyse*)
- nyreskade som fører til lekkasje av store mengder protein (*nefrotisk syndrom*)
- betennelse i blodårene i huden som kan resultere i utslett (*leukocytoklastisk vaskulitt*)

Ikke kjente bivirkninger: hyppigheten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig informasjon

- svekket hjernefunksjon som kan være forbundet med f.eks. døsighet, atferdsendringer eller forvirring (*encefalopati*)
- utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (*aneurismer og arteriedisseksjoner*)
- kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, muskelkramper, anfall, uklart urin og trøtthet (*tumorlysesyndrom (TLS)*) (se avsnitt 2).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sorafenib Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller blisterbrettet etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sorafenib Accord

- Virkestoffet er sorafenib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg sorafenib (som tosylat).
- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjernen: Krysskarmellosenatrium, cellulose, mikrokrySTALLinsk, hypromellose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 «Sorafenib Accord inneholder natrium».

Tablettdrasjering: Hypromellose (E464), makrogol (E1521), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172).

Hvordan Sorafenib Accord ser ut og innholdet i pakningen

Sorafenib Accord 200 mg filmdrasjerte tabletter er røde, runde, bikonvekse, skråkantede, 12,0 mm i diameter, preget med «H1» på den ene siden og blank på den andre siden.

Perforerte aluminium-aluminium endoseblisterpakninger med 112 x 1 filmdrasjerte tabletter i en eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.