

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sorafenib Teva, 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg sorafeniibi (tosülaadina).
INN. *Sorafenibum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5,37 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosad, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, pimetrukis „TV“ ühel küljel ja „S3“ teisel küljel.

Mõõdud: diameeter ligikaudu 11 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hepatotsellulaarne kartsinoom

Hepatotsellulaarse kartsinoomi ravi (vt lõik 5.1).

Neerurakuline kartsinoom

Kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomiga patsientide ravi, kellel alfainterferoonil või interleukiin-2 põhinev eelnev ravi on ebaõnnestunud või kellele selline ravi ei sobi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Sorafenib Teva ravi peab jälgima arst, kellel on kogemused vähivastase raviga.

Annustamine

Sorafenib Teva soovitatav annus täiskasvanutele on 400 mg sorafeniibi (kaks 200 mg tabletti) kaks korda ööpäevas (vastab ööpäevasele koguanusele 800 mg).

Ravi peab kestma niikaua, kuni täheldatakse kliinilist kasu või ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

Annustamise kohandamine

Ravimi poolt põhjustatud kõrvaltoimete vähendamiseks võib vajalikuks osutada sorafeniibi ravi ajutine katkestamine või annuse vähendamine.

Kui annuse vähendamine on vajalik hepatotsellulaarse kartsinoomi (HTK) ja kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomi (NRK) ravi ajal, tuleb Sorafenib Teva annust vähendada kahe 200 mg sorafeniibi tabletini üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Kui annust on vaja veelgi vähendada, võib Sorafenib Teva annuse langetada 400 mg sorafeniibini ööpäevas jaotatud annustena (kokku kaks 200 mg tabletti, manustatuna 12-tunnise vahega) ning vajadusel langetada annust veelgi kuni ühe 200 mg tabletini ööpäevas. Kui mittehematoloogilised kõrvaltoimed on taandunud, võib Sorafenib Teva annust suurendada.

Lapsed

Sorafeniib Teva ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel vanuses < 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel (üle 65-aastased patsiendid) ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientide puhul ei ole vajalik. Teadaolevad andmed dialüüsi vajavate patsientide kohta puuduvad (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustuse tekkeriskiga patsientidel on soovitatav jälgida vedelike ja elektrolüütide tasakaalu.

Maksakahjustus

Child Pugh' A või B (kerge kuni mõõduka) maksakahjustusega patsientide puhul ei ole annuse kohandamine vajalik. Child Pugh' C (raske) maksakahjustusega patsientidel kasutamise kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

Sorafeniibi soovitatakse manustada ilma toiduta või koos madala või mõõduka rasvasisaldusega einega. Kui patsiendil on kavas süüa kõrge rasvasisaldusega toitu, tuleb sorafeniibi tablette võtta vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast einet. Tabletid tuleb alla neelata koos klaasitäie veega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dermatoloogiline toksilisus

Käe-jala nahareaktsioonid (palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia) ja nahalööve on sorafeniibi kõige sagedamad kõrvaltoimed. Lööve ja käe-jala nahareaktsioon on tavaliselt CTC (*Common Toxicity Criteria*) kriteeriumide järgi 1. ja 2. astme tugevusega ning tekib üldiselt sorafeniibi ravi esimese kuue nädala jooksul. Dermatoloogilise toksilisuse sümptomite leevendamiseks võib kasutada paikset ravi, ajutist sorafeniibi ravi katkestamist ja/või annuse modifitseerimist; raskete või püsivate juhtude korral tuleb ravi sorafeniibiga jäädavalt lõpetada (vt lõik 4.8).

Hüpoplükeemia

Sorafeniibi ravi ajal on teatatud vere glükoosisisalduse langusest, mis mõnedel juhtudel väljendus kliiniliste sümptomitega ja nõudis patsiendi hospitaliseerimist teadvuse kao tõttu. Sümptomaatilise hüpoplükeemia korral tuleb ravi sorafeniibiga ajutiselt katkestada. Diabeetikutel tuleb vere glükoosisisaldust regulaarselt kontrollida, hindamaks kas diabeedivastaste ravimite annuseid on vaja kohandada.

Hüpertensioon

Sorafeniibiga ravitud patsientidel täheldati arteriaalse hüpertensiooni esinemissageduse suurenemist. Hüpertensioon oli tavaliselt kerge kuni mõõdukas, ilmnes ravi varajases staadiumis ja allus standardsele antihüpertensiivsele ravile. Vererõhku tuleb regulaarselt jälgida ja vajadusel ravida standardsete ravimeetoditega. Raske või püsiva hüpertensiooni juhtudel või hüpertensiivse kriisi

korral, mis ei allu antihüpertensiivsele ravile, tuleb arvestada sorafeniibi ravi püsiva katkestamisega (vt lõik 4.8).

Verejooks

Pärast sorafeniibi manustamist võib esineda suurenenud verejooksu risk. Kui mis tahes verejooks nõuab meditsiinilist sekkumist, on soovitatav kaaluda sorafeniibi ravi püsivat katkestamist (vt lõik 4.8).

Südame isheemia ja/või infarkt

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (uuring 1, vt lõik 5.1) oli ravimiga seotud südame isheemia/infarktide juhtude esinemissagedus võrreldes platseebogrupiga (0,4%) sorafeniibi grupis suurem (4,9%). Uuringus 3 (vt lõik 5.1) oli ravimiga seotud südame isheemia/infarkti juhtude esinemissagedus sorafeniibi saanud patsientidel 2,7% võrreldes 1,3%-ga platseebogrupis. Ebastabiilse koronaartõve või hiljutise müokardiinfarktiga patsiente nendes uuringutesse ei kaasatud. Südame isheemia ja/või infarktiga patsientidel tuleb kaaluda sorafeniibi ravi ajutist või püsivat katkestamist (vt lõik 4.8).

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Sorafenib Teva kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

QT-intervalli pikenedamine

On näidatud, et sorafeniib pikendab QT/QTc-intervalli (vt lõik 5.1). See võib suurendada ventrikulaarse arütmia tekkeriski. Sorafeniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on või kellel võib tekkida QTc-intervalli pikenedamine, nagu kaasasündinud pika QT-sündroomiga patsiendid, kõrges kumulatiivses annuses antratsükliinravi saanud patsiendid, teatud antiarütmikumide või teisi QT-intervalli pikendavaid ravimeid võtvad patsiendid või elektrolüütide tasakaaluhäirega (nt hüpokaleemia, hüpokaltseemia või hüpomagneseemia) patsiendid. Kui neil patsientidel kasutatakse sorafeniibi, tuleb ravi ajal kaaluda perioodilist EKG ja elektrolüütide (magneesium, kaalium, kaltsium) taseme jälgimist.

Seedetrakti perforatsioon

Seedetrakti perforatsiooni esineb aeg-ajalt ning vastavatest juhtudest on teatatud vähem kui 1%-l sorafeniibi võtivatest patsientidest. Mõnedel juhtudel ei seostatud seedetrakti perforatsiooni kõhuõõne organi kasvajaga. Sorafeniibi manustamine tuleb katkestada (vt lõik 4.8).

Maksakahjustus

Child Pugh' C (raske) maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kuna sorafeniib elimineeritakse peamiselt maksa kaudu, võib raske maksakahjustusega patsientidel olla ravimi ekspositsioon suurem (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Turuletulekujärgselt on sorafeniibiga ravitud patsientidel teatatud tuumori lüüsi sündroomi juhtudest, millest mõni lõppes surmaga. Tuumori lüüsi sündroomi riskitegurid on suur kasvaja koormus, olemasolev krooniline neerupuudulikkus, oliguuria, dehüdratsioon, hüpotensioon ja happeline uriin. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida vastavalt kliinilisele näidustusele kiiresti ning kaaluda tuleb profülaktilist hüdratatsiooni.

Manustamine koos varfariiniga

Mõnedel sorafeniibi ravi ajal varfariini saavatel patsientidel on harva täheldatud veritsust või INR väärtuse tõusu. Samaaegselt varfariini või fenprokumooni võtvaid patsiente tuleb protrombiini aja muutuste, INR väärtuste või kliiniliste veritsusepisoodide esinemise suhtes regulaarselt jälgida (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Haava paranemise komplikatsioonid

Ametlikke uuringuid sorafeniibi mõju kohta haavade paranemisele ei ole läbi viidud. Sorafeniibi ravi ajutine katkestamine on ettevaatusabinõuna soovitatav patsientidele, kellel on plaanis suuremad kirurgilised protseduurid. Kliiniline kogemus suurte operatsioonide järgselt ravi taasalustamise ajastamisel on piiratud. Seetõttu tuleb kliiniline otsus ravi taasalustamiseks sorafeniibiga pärast suurt kirurgilist operatsiooni langetada lähtuvalt haavaparanemise adekvaatsest protsessist.

Eakad

Teatatud on neerupuudulikkuse juhtudest. Kaaluda tuleb neerufunktsiooni jälgimist.

Ravim-ravim koostoimed

Ettevaatus on soovitatav, kui sorafeniibi manustatakse koos ainetega, mida metaboliseeritakse/elimineeritakse valdavalt UGT1A1 (nt irinotekaan) või UGT1A9 vahendusel (vt lõik 4.5).

Ettevaatus on soovitatav sorafeniibi manustamisel koos dotsetakseeliga (vt lõik 4.5).

Koosmanustamine neomütsiini või teiste antibiootikumidega, mis häirivad tugevalt mao-sooletrakti mikrofloorat, võib viia sorafeniibi biosaadavuse vähenemiseni (vt lõik 4.5). Enne ravikuuri alustamist antibiootikumidega peab arvestama sorafeniibi plasmakontsentratsiooni vähenemise riskiga.

Suuremat suremust täheldati lamerakulise kopsuvähiga patsientide seas, keda raviti kombinatsioonis sorafeniibi ja platiinat sisaldavate kemoterapeutikumidega. Kahes randomiseeritud uuringus mitteväikerakk-kopsuvähi, lamerakulise vähiga patsientide alagrupis oli paklitakseel-karboplatiin-sorafeniibiga ravi saanud patsientidel üldise elulemuse HR 1,81 (95% CI 1,19; 2,74). Gemtsitabiin-tsisplatiin-sorafeniibiga ravi saanud patsientidel oli üldise elulemuse HR 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Ükski surmapõhjus ei domineerinud, kuid hingamispuudulikkust, hemorraagiaid ja infektsioosiseid kõrvaltoimeid esines rohkem patsientidel, keda raviti kombinatsioonis sorafeniibi ja platiinat sisaldavate kemoterapeutikumidega.

Haigusepõhised hoiatused

Neerurakuline kartsinoom

MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) prognostilise rühma järgi kõrge riskiga patsiente ei kaasatud neerurakulise kartsinoomi III faasi kliinilisse uuringusse (vt uuring 1 lõigus 5.1) ning nendel patsientidel ei ole kasu-riski suhet hinnatud.

Teave abiainetega kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Metaboolsete ensüümide indutseerijad

Rifampitsiini manustamine 5 päeva jooksul enne sorafeniibi üksikannuse manustamist põhjustab keskmiselt 37% sorafeniibi AUC languse. Teised CYP3A4 aktiivsuse ja/või glükuroniseerimise indutseerijad (nt naistepuna, fenütoin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja deksametasoon) võivad samuti kiirendada sorafeniibi metabolismi ning seega vähendada sorafeniibi kontsentratsiooni.

CYP3A4 inhibiitorid

Ketokonasool, tugevatoimeline CYP3A4 inhibiitor, manustatuna üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul tervetele meessoost vabatahtlikele ei mõjutanud 50 mg sorafeniibi ühekordse annuse AUC keskmist väärtust. Nende andmete põhjal võib väita, et tõenäoliselt ei ole sorafeniibi ja CYP3A4 inhibiitorite vahel farmakokineetilisi koostoimeid.

CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9 substraadid

Sorafeniib inhibeeris *in vitro* tingimustes CYP2B6, CYP2C8 ja CYP2C9 sarnase tugevusega. Siiski ei põhjustanud 400 mg sorafeniibi manustamine 2 korda ööpäevas kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes samaaegselt CYP2B6 substraadi tsüklofosfamiidi või CYP2C8 substraadi paklitakseeliga kliiniliselt olulist inhibitsiooni. Need andmed viitavad sellele, et soovitatud annuse juures (400 mg kaks korda ööpäevas) ei pruugi sorafeniib olla *in vivo* CYP2B6 või CYP2C8 inhibiitor.

Lisaks ei põhjustanud sorafeniibi samaaegne kasutamine koos varfariiniga (CYP2C9 substraat) muutusi keskmises PT-INR-i väärtuses (võrrelduna platseeboga). Seega on ka kliiniliselt olulise CYP2C9 inhibitsiooni risk sorafeniibiga *in vivo* eeldatavalt madal. Siiski peab varfariini või fenprokumooni võtvatel patsientidel regulaarselt kontrollima INR-i (vt lõik 4.4).

CYP3A4, CYP2D6 ja CYP2C19 substraadid

Sorafeniibi manustamine koos midasolaami, dekstrometorfaani või omeprasooliga, mis on vastavalt tsütokroom CYP3A4, CYP2D6 ja CYP2C19 substraadid, ei mõjutanud nende toimeainete ekspositsiooni. See viitab asjaolule, et sorafeniib ei ole nende tsütokroom P450 isoensüümide inhibiitor ega indutseerija. Seetõttu on sorafeniibi farmakokineetiline koostoime nende ensüümide substraatidega ebatõenäoline.

UGT1A1 ja UGT1A9 substraadid

Sorafeniib inhibeeris *in vitro* tingimustes UGT1A1 ja UGT1A9 vahendusel toimuvat glükuronisatsiooni. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada (vt allpool ja lõik 4.4).

In vitro uuringud CYP ensüümide indutseerimisest

CYP1A2 ja CYP3A4 aktiivsus ei muutu pärast ravi inimese hepatotsüütide kultuuri ja sorafeniibiga, mis näitab, et sorafeniib ei ole tõenäoliselt CYP1A2 ja CYP3A4 indutseerija.

P-gp-substraadid

In vitro on näidatud, et sorafeniib inhibeerib transportvalku p-glükoproteiini (P-gp). Sorafeniibiga koosmanustamisel ei saa välistada P-gp substraadi, nt digoksiini plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Kombineerimine teiste antineoplastiliste ainetega

Kliinilistes uuringutes manustati sorafeniibi koos mitmete erinevate kasvavastaste ainetega nende tavapäraselt kasutatavates annustes, sh gemtsitabiini, tsisplatiini, oksaliplatiini, paklitakseeli, karboplatiini, kapetsitabiini, doksorubitsiini, irinotekaani, dotsetakseeli ja tsüklofosfamiidiga. Sorafeniibil puudus kliiniliselt oluline toime gemtsitabiini, tsisplatiini, karboplatiini, oksaliplatiini või tsüklofosfamiidi farmakokineetikale.

Paklitakseel/karboplatiin

- Paklitakseeli (225 mg/m²) ja karboplatiini (AUC=6) manustamine koos sorafeniibiga (≤ 400 mg kaks korda ööpäevas), nii et sorafeniibi manustamisesse tehti 3-päevane paus (kaks päeva enne paklitakseeli/karboplatiini manustamist ja nende manustamise päeval), ei mõjutanud oluliselt paklitakseeli farmakokineetikat.
- Paklitakseeli (225 mg/m², üks kord 3 nädala tagant) ja karboplatiini (AUC=6) manustamisel koos sorafeniibiga (400 mg kaks korda ööpäevas, ilma pausita sorafeniibi manustamises) suurenes sorafeniibi ekspositsioon 47%, paklitakseeli ekspositsioon 29% ja 6-OH paklitakseeli ekspositsioon 50%. Karboplatiini farmakokineetika ei muutunud.

Need andmed näitavad, et paklitakseeli ja karboplatiini manustamisel koos sorafeniibiga ei ole vaja annuseid muuta, kui teha sorafeniibi manustamisesse 3-päevane paus (kaks päeva enne paklitakseeli/karboplatiini manustamist ning nende manustamise päeval). Sorafeniibi ja paklitakseeli ekspositsiooni suurenemise kliiniline tähtsus, kui sorafeniibi manustamisesse ei jäeta pausi, ei ole teada.

Kapetsitabiin

Kapetsitabiini (750...1050 mg/m² kaks korda ööpäevas päevadel 1...14 iga 21 päeva järel) ja sorafeniibi (200 või 400 mg kaks korda ööpäevas, pidev katkestamata manustamine) koosmanustamisel ei esinenud olulisi muutusi sorafeniibi ekspositsioonis, kuid kapetsitabiini

ekspositsioon suurenes 15...50% ning 5-FU ekspositsioon 0...52%. Kapetsitabiini ja 5-FU ekspositsiooni väikse kuni mõõduka suurenemise kliiniline tähtsus manustamisel koos sorafeniibiga ei ole teada.

Doksorubitsiin/irinotekaan

Sorafeniibiga samaaegsel manustamisel suurenes doksorubitsiini AUC 21%. Koosmanustamisel irinotekaaniga, mille aktiivne metaboliit SN-38 metaboliseerub edasi UGT1A1 raja kaudu, suurenes SN-38 AUC 67...120% ja irinotekaani AUC 26...42%. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada (vt lõik 4.4).

Dotsetakseel

Dotsetakseel (75 või 100 mg/m² manustatuna üks kord 21 päeva järel) koos sorafeniibiga (200 mg kaks korda ööpäevas või 400 mg kaks korda ööpäevas manustatuna 21-päevase dotsetakseeliga ravi tsükli 2. kuni 19. päevani, 3-päevase vaheajaga dotsetakseeli manustamiseks) põhjustas dotsetakseeli 36...80% AUC tõusu ja 16...32% C_{max} tõusu. Ettevaatus on soovitatav sorafeniibi manustamisel koos dotsetakseeliga (vt lõik 4.4).

Kombinatsioon teiste ainetega

Neomütsiin

Sorafeniibi enterohepaatiline ümbertöötlemine häirub koosmanustamisel mittesüsteemse antimikroobse aine nemütsiiniga, mida kasutatakse mao-sooletrakti mikrofloora hävitamiseks (vt lõik 5.2 „Biotransformatsioon ja eritumine“). Selle tulemusel väheneb sorafeniibi ekspositsioon. Tervetel vabatahtlikel, keda raviti neomütsiiniga 5 päeva, vähenes sorafeniibi ekspositsioon keskmiselt 54%. Teiste antibiootikumide mõju ei ole uuritud, kuid see sõltub tõenäoliselt nende võimest häirida glükuronidaasse toimega mikroorganisme.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sorafeniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sh ka väärarenguid (vt lõik 5.3). Rottidel täheldati, et sorafeniib ja selle metaboliidid läbivad platsenta ning sorafeniib omab lootele eeldatavasti kahjulikku toimet. Sorafeniibi ei tohi kasutada raseduse ajal ilma selge vajaduseta ning ainult pärast hoolikat ema vajaduste ja loote riski kaalumist.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas sorafeniib eritub rinnapiima. Loomadel eritusid sorafeniib ja/või selle metaboliidid piima. Kuna sorafeniib võib häirida imiku kasvu ja arengut (vt lõik 5.3), ei tohi naised ravi ajal sorafeniibiga rinnaga toita.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemused näitavad, et sorafeniib võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Ei ole andmeid, et sorafeniib mõjutab autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid müokardiinfarkt/isheemia, seedetrakti perforatsioon, ravimist põhjustatud hepatiit, hemorraagia ja hüpertensioon/hüpertensiivne kriis.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, väsimus, alopeetsia, infektsioon, käe-jala nahareaktsioon (vastab MedDRA terminile palmaar-plantaarne eritrodüsesteesia) ja lööve.

Mitmetest kliinilistest uuringutest või turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed on toodud tabelis 1, kasutades organsüsteemi klasse (MedDRA) ja esinemissagedust. Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõik kõrvaltoimed, millest on teatatud mitmetes kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt

Organ-süsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon	follikuliit			
Vere ja lümfisüsteemi häired	lümfopeenia	leukopeenia neutropeenia aneemia trombotsütopeenia			
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus-reaktsioonid (sh nahareaktsioonid ja urtikaaria) anafülaktiline reaktsioon	angioödeem	
Endokriinsüsteemi häired		hüpotüreos	hüpertüreoidism		
Ainevahetus- ja toitumishäired	anoreksia hüpofosfateemia	hüpokaltseemia hüpokaleemia hüponatreemia hüpoglükeemia	dehüdratsioon		tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired		depressioon			
Närvisüsteemi häired		perifeerne sensoorne neuropaatia düsgesia	pöörduv posterioorne leukoentsefalopaatia*		entsefalopaatia ^o
Kõrva ja labürindi kahjustused		tinnitus			
Südame häired		südame paispuudulikkus* müokardi isheemia ja infarkt*		QT-intervalli pikenemine	
Vaskulaarsed häired	hemorraagia (sh seedetrakti-*, hingamisteede-* ja ajuverejooks*) hüpertensioon	õhetus	hüpertensiivne kriis*		aneürüsmid ja arteridissektsioonid*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		rinorröoa düsfoonia	interstitsiaalse kopsuhaiguse sarnased juhud* (pneumoniit, kiirgus-pneumoniit, äge respiratoorne distress jne)		

Organ-süsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Seedetrakti häired	kõhulahtisus iiveldus oksendamine kõhukinnisus	stomatiit (sh suukuivus ja glossodüünia) düspepsia düsfaagia gastroösofageaalne reflukshaigus	pankreatiit gastriit seedetrakti perforatsioon*		
Maksa ja sapiteede häired			bilirubiini sisalduse suurenemine ja ikterus koletsüstiit kolangiit	ravimist põhjustatud hepatiit*	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	nahakuivus lööve alopeetsia käe-jala nahareaktsioon** erüteem pruuritus	keratoakantoom/ lamerakuline nahavähk eksfoliatiivne dermatiit akne naha koorumine hüperkeratoos	ekseem multiformne erüteem	kiiritus- tekkeline dermatiit Stevensi-Johnsoni sündroom leukotsüto- klastiline vaskuliit toksiline epidermise nekrolüüs*	
Lihaste, luustiku ja sidekoe häired	artralgia	müalgia lihaskrambid		rabdomüolüüs	
Neerude ja kuseteede häired		neerupuudulikkus proteinuuria		nefrotiline sündroom	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		ereksioonihäired	günekomastia		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus valu (sh suu-, kõhu-, luu-, tuumori- ja peavalu) palavik	asteenia gripitaoline haigus limaskestast põletik			
Uuringud	kehakaalu langus amülaasi aktiivsuse suurenemine lipaaside aktiivsuse suurenemine	transaminaaside aktiivsuse ajutine suurenemine	vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse mööduv suurenemine muutused INR väärtustes, protrombiini sisalduse muutused		

* Kõrvaltoimed võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga. Need juhud esinevad aeg-ajalt või harvemini kui aeg-ajalt.

** Käe-jala nahareaktsioon vastab MedDRA terminile palmar-plantaarne eritrodüsteseesia sündroom.

o Juhtudest on teatatud turuletulekjärgselt.

Lisateave valitud kõrvaltoimete kohta

Südame paispuudulikkus

Firma poolt sponsoreeritud kliinilistes uuringutes teatati kõrvaltoimena esinenud südame paispuudulikkusest 1,9%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest (N=2276). Uuringus 11213 (NRK) teatati südame paispuudulikkusega seotud kõrvaltoimetest 1,7% sorafeniibiga ravitud ja 0,7% platseebot saanud patsientidest. Uuringus 100554 (HTK) teatati nendest juhtudest 0,99% sorafeniibiga ravitud ja 1,1% platseebot saanud patsientidest.

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Kliinilistes uuringutes esines teatud kõrvaltoimeid, nagu käe-jala nahareaktsioon, kõhulahtisus, alopeetsia, kehakaalu langus, hüpertensioon, hüpokaltseemia ja keratoakantoom/naha lamerakk-kartsinoom, oluliselt sagedamini diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel, võrreldes neerurakulise või hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringutes osalenud patsientidega.

Muutused laboratoorsetes analüüsid hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HTK, uuring 3) ja neerurakulise kartsinoomiga (NRK, uuring 1) patsientidel

Väga sageli teatati lipaaside ja amülaaside aktiivsuse suurenemisest. Uuringus 1 (NRK) ja uuringus 3 (HTK) esines sorafeniibi grupis CTCAE 3. ja 4. raskusastme lipaaside aktiivsuse suurenemist vastavalt 11% ja 9% patsientidest, võrreldes platseebogrupidga, kus seda esines vastavalt 7% ja 9% patsientidest. CTCAE 3. või 4. raskusastme amülaaside aktiivsuse suurenemisest uuringutes 1 ja 3 teatati sorafeniibi grupis vastavalt 1% ja 2% patsientidest, võrreldes platseebogrupidga, kus seda esines kummaski 3% patsientidest. Uuringus 1 teatati kliinilisest pankreatiidist kahel sorafeniibiga ravitud patsiendil 451-st (CTCAE aste 4), uuringus 3 ühel sorafeniibiga ravitud patsiendil 297-st (CTCAE aste 2) ja uuringu 1 platseebogrupid 1 patsiendil 451-st (CTCAE aste 2).

Hüpfosfateemia oli väga sage laboratoorne leid; seda täheldati uuringus 1 ja uuringus 3 vastavalt 45% ja 35% sorafeniibiga ravitud patsientidest võrreldes platseebogrupidga, kus seda esines vastavalt 12% ja 11% patsientidest. CTCAE 3. raskusastme hüpfosfateemiat (1...2 mg/dl) esines uuringus 1 13%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest ja 3%-l platseebot saanutest; uuringus 3 olid vastavad näitajad sorafeniibi grupis 11% ja platseebogrupid 2%. Uuringus 1 ei esinenud CTCAE 4. raskusastme hüpfosfateemiat (< 1 mg/dl) ei sorafeniibi ega platseebo grupis; uuringus 3 esines platseebogrupid üks CTCAE 4. raskusastme hüpfosfateemia juht. Sorafeniibiga seotud hüpfosfateemia etioloogia ei ole teada.

CTCAE 3. või 4. raskusastme laboratoorsete näitajate kõrvalekallete hulka, mida esines $\geq 5\%$ sorafeniibiga ravitud patsientidest, kuulusid lümfopeenia ja neutropeenia.

Hüpokaltseemiast teatati võrdlevates uuringutes 1 ja 3 vastavalt 12%-l ja 26,5%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest ning 7,5%-l ja 14,8%-l platseebot saanud patsientidest. Enamikul teatatud hüpokaltseemia juhtudest oli tegemist madala astme hüpokaltseemiaga (CTCAE 1. ja 2. aste). CTCAE 3. astme hüpokaltseemiat (6,0...7,0 mg/dl) esines 1,1%-l ja 1,8%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest ning platseeborühmas 0,2% ja 1,1% patsientidest; CTCAE 4. astme hüpokaltseemiat (<6,0 mg/dl) esines võrdlevates uuringutes 1 ja 3 vastavalt 1,1%-l ja 0,4%-l sorafeniibiga ravitud patsientidest ning platseeborühmas 0,5% ja 0% patsientidest. Sorafeniibiga seotava hüpokaltseemia etioloogia on teadmata.

Uuringutes 1 ja 3 täheldati kaaliumisisalduse vähenemist vastavalt 5,4%-l ja 9,5%-l sorafeniibi ravi saanud patsientidest ning 0,7%-l ja 5,9%-l platseebot saanud patsientidest. Enamik teatatud hüpokaleemia juhtudest vastas madalale astmele (CTCAE 1. aste). Nendes uuringutes ilmnes CTCAE 3. astmele vastavat hüpokaleemiat 1,1%-l ja 0,4%-l sorafeniibiga ravi saanud patsientidest ning 0,2%-l ja 0,7%-l platseeborühma kuuluvatest patsientidest. CTCAE 4. astme hüpokaleemiast teateid ei olnud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sorafeniibi üleannustamise jaoks puudub spetsiifiline ravi. Sorafeniibi suurim kliiniliselt kasutatud annus on 800 mg kaks korda ööpäevas. Selle annuse juures täheldatud kõrvaltoimed olid peamiselt kõhulahtisus ja dermatoloogilised nähud. Üleannustamise kahtlusel tuleb sorafeniibi võtmine katkestada ja rakendada vajadusel toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX02

Sorafeniib on multikinaasi inhibiitor, millel on näidatud nii antiproliferatiivseid kui antiangiogeenseid omadusi nii *in vitro* kui ka *in vivo* tingimustes.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Sorafeniib on multikinaasi inhibiitor, mis vähendab kasvajakudede proliferatsiooni *in vitro* tingimustes. Sorafeniib inhibeerib tuumori kasvu atüümilistele hiirtele siirdatud inimese erinevate kasvajakudede ksenograftides, millega kaasneb tuumori angiogeneesi vähenemine. Sorafeniib inhibeerib märklaudade aktiivsust tuumoriraku siseselt (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT ja FLT-3) ja tuumori veresoontes (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 ja PDGFR-β). RAF kinaasid on seriin/treoniin kinaasid, aga c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 ja PDGFR-β on retseptor türosiinkinaasid.

Kliiniline efektiivsus

Sorafeniibi kliinilist ohutust ja efektiivsust on uuritud hepatotsellulaarse kartsinoomi (HTK) ja kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomiga (NRK) patsientidel.

Hepatotsellulaarne kartsinoom

Uuring 3 (uuring 100554) oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga III faasi uuring, millesse oli kaasatud 602 hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsienti. Patsientide demograafilised näitajad ja haiguse tunnused uuringu alguses olid sorafeniibi ja platseeborühmas võrreldavad järgmiste näitajate osas: staatus ECOG skaala järgi (staatus 0: 54% vs. 54%; staatus 1: 38% vs. 39%; staatus 2: 8% vs. 7%), TNM staadium (I staadium: < 1% vs. < 1%; II staadium: 10,4% vs. 8,3%; III staadium: 37,8% vs. 43,6%; IV staadium: 50,8% vs. 46,9%) ja BCLC staadium (staadium B: 18,1% vs. 16,8%; staadium C: 81,6% vs. 83,2%; staadium D: < 1% vs. 0%).

Uuring peatati pärast seda, kui üldise elulemuse planeeritud vaheanalüüs oli ületanud eelnevalt määratletud efektiivsuspiiri. See üldise elulemuse analüüs näitas sorafeniibi statistiliselt olulist paremust platseebo ees üldise elulemuse osas (HR: 0,69; p=0,00058, vt tabel 2).

Child Pugh' B maksakahjustusega patsientide kohta on sellest uuringust saadaval piiratud andmed ning uuringusse oli kaasatud vaid üks Child Pugh' C patsient.

Tabel 2. Efektiivsuse tulemused hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringust 3 (uuring 100554)

Efektiivsuse parameeter	Sorafeniib (N=299)	Platseebo (N=303)	P-väärtus	HR (95% CI)
Üldine elulemus [mediaan, nädalad (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Aeg progressioonini [mediaan, nädalad (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik, HR (*hazard ratio*) = riskitiheduste suhe (sorafeniib platseebo suhtes)

- * statistiliselt oluline, kuna p-väärtus oli madalam kui eelnevalt määratletud O'Brien Fleming peatuspiir väärtusega 0,0077.
- ** sõltumatu radioloogiline ülevaatus.

Teine rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga III faasi uuring (uuring 4, 11849) hindas sorafeniibi kliinilist kasu 226-l kaugelearenenud hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsiendil. Selles Hiinas, Koreas ja Taiwanis läbi viidud uuringus leiti soodne sorafeniibi kasu-riski suhe (HR (üldine elulemus): 0,68, $p=0,01414$) ja see kinnitas uuringu 3 tulemusi.

Mõlema uuringu (3 ja 4) eelnevalt määratletud tegurite osas (staatus ECOG skaala järgi, makroskoopilise vaskulaarse invasiooni ja/või ekstrahepaatiliste siirete olemasolu või puudumine) soosis riskitiheduste suhe järjekindlalt sorafeniibi, mitte platseebot. Alagruppide uuriv analüüs vihjas vähem väljendunud ravieffektile patsientidel, kellel uuringu alguses olid kaugmetastaasid.

Neerurakuline kartsinoom

Sorafeniibi ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomi ravis uuriti kahes kliinilises uuringus:

Uuring 1 (uuring 11213) oli 903 patsiendil läbi viidud III faasi rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime platseebokontrolliga uuring. Uuringusse kaasati ainult need patsiendid, kellel oli heledarakuline neerukartsinoom ning madal või keskmine risk MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) järgi. Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus (PVE).

Ligikaudu pooltel patsientidest oli ECOG sooritusstaatus 0 ja pooled patsientidest olid MSKCC madalas prognostilises grupis.

PVE-d hindas pimemeetodil sõltumatu radioloog, kasutades RECIST kriteeriume. PVE analüüs hõlmas 342 juhtu 769 patsiendil. Mediaan PVE oli sorafeniibile randomiseeritud patsientidel 167 päeva ning platseebot saanud patsientidel 84 päeva (HR=0,44; 95% CI: 0,35...0,55; $p > 0,000001$). Vanus, MSKCC prognostiline grupp, ECOG PS ja varasem ravi ei mõjutanud ravitoime suurust.

Vaheanalüüs (teine vaheanalüüs) üldise elulemuse hindamiseks viidi läbi hetkel, kui 903 patsiendist 367 olid surnud. Selle analüüsi nominaalne alfa väärtus oli 0,0094. Elulemuse mediaan oli 19,3 kuud sorafeniibile randomiseeritud patsientidel võrreldes platseebogrupiga, kus elulemus oli 15,9 kuud (HR=0,77; 95% CI: 0,63...0,95; $p=0,015$). Selle analüüsi ajaks olid ligikaudu 200 patsienti lülitatud platseebolt ümber sorafeniibi gruppi.

Uuring 2 oli II faasi ravi katkestamise uuring pahaloormuliste metastaatiliste haigustega patsientidel, sh neerurakuline vähk. Sorafeniibiga ravi saanud stabiilse haigusega patsiendid randomiseeriti platseebile või sorafeniibiga ravi jätkumisele. Progressioonivaba elulemus oli sorafeniibi grupis märkimisväärselt pikem (163 päeva) kui platseebo grupis (41 päeva) ($p=0,0001$, HR=0,29).

QT-intervalli pikenemine

Kliinilises farmakoloogilises uuringus mõõdeti 31 patsiendil enne ravi ja ravi järgselt QT/QTc intervalli. Võrreldes platseeboraviga uuringu alguses pikenesid pärast ühte 28-päevast ravitsükli maksimaalse sorafeniibi kontsentratsiooni juures QTcB 4 ± 19 ms ja QTcF 9 ± 18 ms võrra. Ravijärgsel EKG monitooringul ei olnud ühegi patsiendi QTcB või QTcF > 500 ms (vt lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta neeru ja neeruvaagna kartsinoomi (välja arvatud nefroblastoomi, nefroblastomatoosi, heledarakulise sarkoomi, mesoblastilise nefroomi, neeru medullaarse kartsinoomi ja rabdoidse neerukasvaja), maksa ja intrahepaatiliste sapiteede kartsinoomi (välja arvatud hepatoblastoomi) ning diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Pärast sorafeniibi tablettide manustamist on keskmine suhteline biosaadavus võrreldes suukaudse lahusega 38...49%. Absoluutset biosaadavust ei ole teada. Pärast suukaudset manustamist saavutab sorafeniib maksimaalse plasmakontsentratsiooni ligikaudu 3 tunni pärast. Manustatuna koos kõrge rasvasisaldusega toiduga vähenes sorafeniibi imendumine 30%, võrreldes tühja kõhu tingimustes manustamisega.

Keskmine C_{max} ja AUC suurenesid vähem kui proportsionaalselt annustes üle 400 mg kaks korda ööpäevas. Sorafeniibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* tingimustes on 99,5%. Sorafeniibi korduva 7 päeva jooksul manustamise tulemusel tekib võrreldes üksikannuse manustamisega 2,5...7-kordne kumuleerumine. Sorafeniibi tasakaalukontsentratsioon saabub 7 päevaga; keskmise maksimaalse ja minimaalse püsikontsentratsiooni suhe on vähem kui 2.

Kaks korda ööpäevas 400 mg annustena manustatud sorafeniibi püsikontsentratsioone hinnati diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga, neerurakulise kartsinoomiga ja hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel. Kõige kõrgemat keskmist kontsentratsiooni täheldati diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel (ligikaudu kaks korda suurem kui neerurakulise kartsinoomiga ja hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel), kuigi varieeruvus oli kasvaja kõigi tüüpide lõikes suur. Kontsentratsiooni suurenemise põhjused diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel on teadmata.

Biotransformatsioon ja eritumine

Sorafeniibi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 25...48 tundi. Sorafeniib metaboliseerub peamiselt maksas, läbides oksüdatiivse metabolismi, mida vahendab CYP 3A4, samuti glükuronisatsiooni teel, mida vahendab UGT1A9. Sorafeniibi konjugaadid võivad mao-sooletraktis bakteriaalse glükuronidaasi toimel laguneda, võimaldades konjugeerimata toimeaine reabsorptsiooni. Neomütsiiniga koosmanustamisel see protsess häirub, mistõttu sorafeniibi biosaadavus väheneb keskmiselt 54%.

Püsikontsentratsiooni tingimustes moodustab sorafeniib ligikaudu 70...85% tsirkuleerivast ainest. Sorafeniibil on identifitseeritud kaheksa metaboliiti, millest viis on sedastatud plasmas. Peamiselt plasmas tsirkuleerival sorafeniibi metaboliidil (püridiin N-oksiid) on *in vitro* tingimustes sarnane tugevus sorafeniibiga. Püsikontsentratsiooni tingimustes moodustab see metaboliit ligikaudu 9...16% tsirkuleerivast ainest.

Pärast sorafeniibi lahuse 100 mg annuse suukaudset manustamist eritus 96% annusest 14 päeva jooksul; 77% eritus roojaga ja 19% annusest uriiniga glükuroniseeritud metaboliitidena. Muutumatu kujul sorafeniibi (moodustas annusest 51%) sedastati roojast, kuid mitte uriinist, mis viitab sellele, et muutumatu kujul toimeaine sapiga eritumine võib mõjutada sorafeniibi eliminatsiooni.

Farmakokineetika patsientide eritümmadel

Demograafiliste andmete analüüsi põhjal ei ole seost farmakokineetika ning vanuse (kuni 65 aastat), soo või kehakaalu vahel.

Lapsed

Sorafeniibi farmakokineetilisi uuringuid lastel ei ole läbi viidud.

Rass

Valgenahaliste ja asiaatide vahel kliiniliselt asjakohaseid erinevusi farmakokineetikas ei ole.

Neerukahjustus

Neljas I faasi kliinilises uuringus oli püsikontsentratsiooni tingimustes sorafeniibi ekspositsioon sarnane nii kerge või mõõduka neerukahjustusega kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kliinilises farmakoloogilises uuringus (sorafeniibi üksikannus 400 mg) ei täheldatud ei normaalse neerufunktsiooniga ega kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel mingit seost sorafeniibi ekspositsiooni ja neerufunktsiooni vahel. Dialüüsi vajavate patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Child-Pugh' A või B (kerge kuni mõõduka) maksakahjustusega hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HTK) patsientidel olid ekspositsiooni näitajad võrreldavad ning jäid samadesse piiridesse kui ilma maksakahjustuseta patsientidel. Sorafeniibi farmakokineetika (FK) Child-Pugh' A või B-ga ilma HTK-ta patsientidel oli sarnane FK-ga tervetel vabatahtlikel. Puuduvad andmed patsientide kohta, kellel on Child-Pugh' C (raske) maksakahjustus. Sorafeniib eritub peamiselt maksa kaudu ning ekspositsioon võib sellel patsiendirühmal suurenedada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Sorafeniibi prekliinilist ohutusprofiili hinnati hiirtel, rottidel, koertel ja küülikutel. Korduvtoksilisuse uuringutes ilmnemised muutused (degeneratsioonid ja regeneratsioonid) erinevates organites ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kui oodatavad kliinilised ekspositsioonid (põhineb AUC võrdlustel). Pärast korduvate annuste manustamist noortele ja kasvavatele koertele täheldati toimeid luudele ja hammastele ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kliinilisest ekspositsioonist. Muutuste hulgas olid reieluu kasvuplaadi ebaregulaarne paksenemine, luuüdi hüpotsellulaarsus muutunud kasvuplaadi läheduses ning muutused hammaste dentiinis. Sarnaseid toimeid täiskasvanud koertel ei ilmnunud.

Genotoksilisuse uuringud viidi läbi standardprogrammina; metaboolse aktivatsiooni juuresolekul saagenedid klastogeensuse uuringutes *in vitro* imetaja rakuliinides (Hiina hamstri munasarjarakud) kromosoomide struktuurimuutused. Ames testis või *in vivo* hiire mikronukleuste testis ei osutunud sorafeniib genotoksiliseks. Üks vaheprodukt tootmisprotsessis, mis on ka lõplikus toimeaines olemas (< 0,15%), osutus mutageenseks *in vitro* bakteriraku testis (Amesi test). Lisaks oli genotoksilisuse testide paketi testitud sorafeniibi partiis PAPE sisaldus 0,34%. Kartsinogeensuse uuringuid sorafeniibiga läbi viidud ei ole.

Sorafeniibi toime hindamiseks fertiilsusele ei ole loomadel spetsiifilisi katseid läbi viidud. Siiski võib oodata kõrvaltoimeid fertiilsusele nii meestel kui naistel, sest korduvannuse uuringutes loomadel ilmnemised isas- ja emasloomadel muutused reproduktiivorganites ekspositsioonide juures, mis olid väiksemad kui oodatavad kliinilised ekspositsioonid (põhineb AUC võrdlustel). Tüüpilised muutused rottidel olid munandite, munandimanuste, prostata ja seemnepõite degeneratsioon ja retardatsioon. Emastel rottidel ilmnemised *corpora lutea* tsentraalne nekroos ja follikulaarse arengu pidurdumine munasarjades. Koertel ilmnemised munandites tubulaarne degeneratsioon ja oligospermia.

Sorafeniib on embrüotoksiline ja teratogeenne rottidel ja küülikutel ekspositsioonide juures, mis on väiksemad kliinilisest ekspositsioonist. Ilmnemised toimeteks olid emaslooma ja loote kaalu vähenemine, loote resorptsiooni ja väliste ning vistseraalsete malformatsioonide suurem esinemissagedus.

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et sorafeniibtosülaat on potentsiaalselt püsiv, bioakumuleeruv ja keskkonnale mürgine. Keskkonnariskide hindamise teave on kättesaadav ravimi Euroopa avalikus hindamisaruandes (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumlaurüülsulfaat

Naatriumkroskarmelloos

Hüpromelloos

Magneesiumstearaat [taimne]

Tableti kate:

Hüpromelloos

Makrogool
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/Aclar/PVC-alumiinium blistrid ja OPA/Al/PVC- alumiinium blistrid.

Pakendi suurused: 28, 30, 56 ja 112 õhukese polümeerikattega tabletti blistrites või 112 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforeeritud üksikannustega blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravimpreparaat võib olla potentsiaalselt keskkonnale ohtlik. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

982119

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.03.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2022