

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nexavar 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di sorafenib (come tosilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film, rosse, rotonde, biconvesse, contrassegnate con la croce Bayer su un lato e "200" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatocarcinoma

Nexavar è indicato per il trattamento dell'epatocarcinoma (vedere paragrafo 5.1).

Carcinoma a cellule renali

Nexavar è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato dopo fallimento terapeutico ad una precedente terapia a base di interferone alfa o interleuchina-2, o che sono considerati non idonei a ricevere tale terapia.

Carcinoma tiroideo differenziato

Nexavar è indicato per il trattamento di pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (papillare/follicolare/a cellule di Hürthle) localmente avanzato o metastatico, in progressione, refrattario al radioiodio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Nexavar deve avvenire sotto la supervisione di un medico con esperienza nell'uso di terapie antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di Nexavar negli adulti è di 400 mg di sorafenib (due compresse da 200 mg) due volte al giorno (equivalente a una dose totale giornaliera di 800 mg).

Il trattamento deve continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico, o finché non compaiono tossicità inaccettabili.

Adeguamento della posologia

La gestione di sospette reazioni avverse al farmaco può richiedere l'interruzione temporanea o la riduzione del dosaggio nella terapia con sorafenib.

Quando si rende necessaria una riduzione della dose durante il trattamento del carcinoma epatocellulare (*hepatocellular carcinoma*, HCC) e del carcinoma a cellule renali (*renal cell carcinoma*, RCC) avanzato, la dose di Nexavar deve essere ridotta a due compresse da 200 mg di sorafenib una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Quando si rende necessaria una riduzione della dose durante il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide (*differentiated thyroid carcinoma*, DTC), la dose di Nexavar deve essere ridotta a 600 mg di sorafenib al giorno in dosi suddivise (due compresse da 200 mg e una compressa da 200 mg a distanza di dodici ore).

Se è necessaria un'ulteriore riduzione della dose, Nexavar può essere ridotto a 400 mg di sorafenib al giorno in dosi suddivise (due compresse da 200 mg a distanza di dodici ore) e, se necessario, ulteriormente ridotto ad una compressa da 200 mg una volta al giorno. Dopo il miglioramento delle reazioni avverse non ematologiche, la dose di Nexavar può essere aumentata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nexavar nei bambini e adolescenti di età < 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione anziana

Per la popolazione anziana (pazienti con più di 65 anni di età) non è necessario alcun adeguamento della posologia.

Compromissione renale

Non è necessario alcun adeguamento della posologia per pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve, moderata o severa. Non sono disponibili dati relativi a pazienti in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

E' consigliabile il monitoraggio dell'equilibrio idro-elettrolitico in pazienti a rischio di insufficienza renale.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun adeguamento della posologia per pazienti con compromissione della funzionalità epatica Child Pugh A o B (da lieve a moderata). Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione della funzionalità epatica Child Pugh C grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso orale

Sorafenib deve essere somministrato lontano dai pasti o con un pasto a contenuto lipidico basso o moderato. Se il paziente intende fare un pasto con alto contenuto lipidico, le compresse di sorafenib vanno prese almeno un'ora prima o due ore dopo il pasto. Le compresse devono essere deglutite con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tossicità dermatologica

Reazione cutanea mano-piede (eritrodismetesia palmo-plantare) e *rash* rappresentano le più comuni reazioni avverse a sorafenib. *Rash* e reazione cutanea mano-piede sono solitamente di Grado 1 e 2, secondo i *Common Toxicity Criteria* (CTC), e generalmente appaiono durante le prime sei settimane di trattamento con sorafenib. La gestione della tossicità dermatologica può includere terapie topiche per alleviare la sintomatologia, temporanea interruzione del trattamento e/o una variazione del dosaggio di sorafenib, oppure in casi gravi o persistenti l'interruzione definitiva della sua somministrazione (vedere paragrafo 4.8).

Iperensione

In pazienti trattati con sorafenib si è osservata una maggiore incidenza d'ipertensione arteriosa. In questi pazienti l'ipertensione era solitamente da lieve a moderata, si manifestava nelle prime fasi di trattamento e rispondeva alla terapia antiipertensiva standard. La pressione arteriosa deve essere monitorata regolarmente e trattata, se necessario, secondo la pratica medica corrente. In caso di ipertensione grave o persistente, o di crisi ipertensive, nonostante sia stata iniziata una terapia antiipertensiva, si raccomanda di considerare l'eventuale interruzione definitiva della somministrazione di sorafenib (vedere paragrafo 4.8).

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con Nexavar, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

Ipoglicemia

Durante il trattamento con sorafenib sono stati segnalati episodi d'ipoglicemia, in alcuni casi clinicamente sintomatici e che hanno necessitato di ricovero ospedaliero per perdita di coscienza. In caso di ipoglicemia sintomatica, il trattamento con sorafenib deve essere temporaneamente interrotto. I livelli di glicemia nei pazienti diabetici devono essere controllati regolarmente per valutare se il dosaggio del medicinale antidiabetico debba essere modificato.

Emorragia

Il rischio di sanguinamento può aumentare a seguito della somministrazione di sorafenib. Se un episodio di sanguinamento necessita di intervento medico, si raccomanda di considerare l'eventualità di interrompere definitivamente la somministrazione di sorafenib (vedere paragrafo 4.8).

Ischemia cardiaca e/o infarto

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, (studio 1, vedere paragrafo 5.1) l'incidenza di infarto o ischemia cardiaca insorti durante il trattamento era maggiore nel gruppo trattato con sorafenib (4,9 %) che nel gruppo trattato con placebo (0,4 %). Nello studio 3 (vedere paragrafo 5.1) l'incidenza di infarto o ischemia cardiaca insorti durante il trattamento era del 2,7 % nei pazienti trattati con sorafenib e del 1,3 % nei pazienti trattati con placebo. Pazienti con malattia coronarica instabile o con infarto del miocardio recente erano esclusi da questi studi. La necessità di una sospensione temporanea o definitiva del trattamento con sorafenib deve essere considerata nei pazienti che sviluppano un'ischemia cardiaca e/o un infarto (vedere paragrafo 4.8).

Prolungamento dell'intervallo di QT

E' stato dimostrato che sorafenib prolunga l'intervallo QT/QTc (vedere paragrafo 5.1), il che può portare ad un aumentato rischio di aritmia ventricolare. Usare con prudenza sorafenib nei pazienti che hanno o possono sviluppare un prolungamento del QTc, come i pazienti con una Sindrome Congenita del QT lungo, quelli trattati con una dose cumulativa elevata di antracicline, i pazienti che assumono alcuni farmaci antiaritmici o altri medicinali che possano portare ad un prolungamento del QT, e quelli con alterazioni degli elettroliti, ad esempio ipokaliemia, ipocalcemia o ipomagnesemia. Quando si utilizza sorafenib in questi pazienti, devono essere effettuati controlli periodici elettrocardiografici e dosaggio degli elettroliti (magnesio, potassio e calcio) durante il periodo di trattamento.

Perforazione gastrointestinale

La perforazione gastrointestinale è un evento non comune ed è stato segnalato in meno del 1% dei pazienti che assumono sorafenib. In alcuni casi non vi era associazione con un tumore intra-addominale evidente. In caso di perforazione gastrointestinale la somministrazione di sorafenib deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Casi di TLS, alcuni con esito fatale, sono stati segnalati nell'ambito della sorveglianza post-marketing in pazienti trattati con sorafenib. I fattori di rischio per la TLS comprendono un elevato carico tumorale, insufficienza renale cronica preesistente, oliguria, disidratazione, ipotensione e urine acide. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati tempestivamente come clinicamente indicato, e deve essere presa in considerazione l'idratazione profilattica.

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica (Child Pugh C). In tali pazienti l'esposizione potrebbe risultare aumentata poiché sorafenib è eliminato principalmente attraverso la via epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Somministrazione concomitante di warfarin

Episodi di sanguinamento non frequenti o un aumento nel valore del INR (*International Normalized Ratio*) sono stati segnalati in alcuni pazienti che assumevano warfarin durante la terapia con sorafenib. I pazienti in terapia con warfarin o fenprocumone devono essere monitorati regolarmente relativamente a variazioni nel tempo di protrombina, INR o episodi di sanguinamento di rilevanza clinica (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Complicanze nella cicatrizzazione delle ferite

Non sono stati condotti studi formali sull'effetto del sorafenib sulla cicatrizzazione delle ferite. Per ragioni precauzionali si raccomanda la sospensione temporanea del trattamento con sorafenib nei pazienti che devono sottoporsi a interventi di chirurgia maggiore. L'esperienza clinica in merito al momento in cui riprendere la terapia dopo interventi chirurgici maggiori, è limitata. Pertanto la decisione di riprendere la terapia con sorafenib dopo un intervento chirurgico maggiore deve basarsi su una valutazione clinica di adeguata guarigione delle ferite.

Popolazione anziana

Sono stati riportati casi di insufficienza renale. Si deve pertanto prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale.

Interazione tra farmaci

Si raccomanda cautela quando si somministra sorafenib con sostanze che sono metabolizzate e/o eliminate prevalentemente attraverso le vie metaboliche della UGT1A1 (es. irinotecan) o della UGT1A9 (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di sorafenib e docetaxel (vedere paragrafo 4.5).

L'associazione con neomicina o con altri antibiotici in grado di provocare gravi disturbi ecologici nella microflora gastrointestinale può portare ad una diminuzione della biodisponibilità di sorafenib (vedere paragrafo 4.5). Il rischio di una diminuzione della concentrazione plasmatica di sorafenib deve essere valutato prima di iniziare un ciclo di trattamento con antibiotici.

Una mortalità più elevata è stata osservata in pazienti affetti da carcinoma del polmone a cellule squamose e trattati con sorafenib in combinazione con chemioterapia a base di platino. In due studi clinici randomizzati, che hanno studiato pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), il valore di hazard ratio (HR) relativo alla sopravvivenza complessiva (overall survival) in un sottogruppo di pazienti con carcinoma del polmone a cellule squamose è stato di 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) nei pazienti trattati con sorafenib in aggiunta alla terapia con paclitaxel/carboplatino e di 1,22 (95% CI 0,82; 1,80) nei pazienti trattati con sorafenib in aggiunta alla terapia con gemcitabina/cisplatino. Non è stata osservata una causa di morte predominante, ma nei pazienti trattati con sorafenib in aggiunta ad una terapia basata sul platino è stata osservata una maggiore incidenza di insufficienza respiratoria, emorragie ed infezioni.

Avvertenze specifiche per patologia

Carcinoma differenziato della tiroide (DTC)

Prima di iniziare il trattamento, si raccomanda ai medici di valutare con attenzione la prognosi del singolo paziente in base alle dimensioni massime della lesione (vedere paragrafo 5.1), ai sintomi correlati alla malattia (vedere paragrafo 5.1) e alla velocità di progressione.

La gestione di sospette reazioni avverse al farmaco può rendere necessaria un'interruzione temporanea o una riduzione della dose della terapia con sorafenib. Nello studio 5 (vedere paragrafo 5.1), il 37% dei soggetti ha interrotto temporaneamente la terapia e il 35% ha ridotto la dose già nel ciclo 1 del trattamento con sorafenib.

La riduzione della dose è stata solo parzialmente efficace nell'alleviare le reazioni avverse. Pertanto si raccomandano valutazioni ripetute del beneficio e del rischio, tenendo in considerazione l'attività antitumorale e la tollerabilità.

Emorragia nel DTC

A causa del rischio potenziale di emorragia, l'infiltrazione tracheale, bronchiale ed esofagea devono essere trattate tramite terapia locale prima che sorafenib venga somministrato a pazienti affetti da DTC.

Ipocalcemia nel DTC

Quando si utilizza sorafenib in pazienti con DTC, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei livelli di calcio nel sangue. Negli studi clinici, l'ipocalcemia è stata più frequente e più grave nei pazienti con DTC, in particolare in quelli con anamnesi di ipoparatiroidismo, in confronto ai pazienti con carcinoma a cellule renali o epatocarcinoma. Un'ipocalcemia di grado 3 e 4 si è manifestata nel 6,8% e 3,4% dei pazienti trattati con sorafenib affetti da DTC (vedere paragrafo 4.8). L'ipocalcemia grave deve essere corretta per prevenire complicanze quali il prolungamento dell'intervallo QT o la torsione di punta (vedere paragrafo Prolungamento dell'intervallo QT).

Soppressione del TSH nel DTC

Nello studio 5 (vedere paragrafo 5.1) sono stati osservati aumenti dei livelli di TSH superiori a 0,5 mU/L nei pazienti trattati con sorafenib. Quando si utilizza sorafenib in pazienti con DTC si raccomanda uno stretto monitoraggio dei livelli di TSH.

Carcinoma a cellule renali

I pazienti ad alto rischio, secondo la definizione del gruppo prognostico MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*), non sono stati inclusi nello studio clinico di fase III sul carcinoma a cellule renali (vedere studio 1 nel paragrafo 5.1) e il rapporto beneficio-rischio in questi pazienti non è stato determinato.

Informazioni sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Induttori di enzimi metabolici

La somministrazione di rifampicina per 5 giorni prima della somministrazione di una singola dose di sorafenib ha portato ad una riduzione media del 37 % dell'AUC di sorafenib. Altri induttori del CYP3A4 e/o della glucuronizzazione (es. *hypericum perforatum* anche noto come “erba di San Giovanni”, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e desametasone) possono aumentare il metabolismo di sorafenib e in questo modo ridurre la concentrazione.

Inibitori del CYP3A4

Il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, somministrato una volta al giorno per 7 giorni a volontari sani maschi non ha alterato l'AUC media di una singola dose di 50 mg di sorafenib. Questi dati suggeriscono che le interazioni clinico-farmacocinetiche del sorafenib con gli inibitori del CYP3A4 sono improbabili.

Substrati del CYP2B6, del CYP2C8 e del CYP2C9

In vitro sorafenib inibisce il CYP2B6, il CYP2C8 ed il CYP2C9 con potenza pressochè uguale. Tuttavia, negli studi di farmacocinetica clinica, la somministrazione concomitante di sorafenib 400 mg due volte al giorno con ciclofosfamida, un substrato del CYP2B6, o paclitaxel, un substrato del CYP2C8, non ha portato ad un'inibizione clinicamente significativa. Questi dati suggeriscono che sorafenib, alla dose raccomandata di 400 mg due volte al giorno, può non essere un inibitore *in vivo* del CYP2B6 o del CYP2C8.

Inoltre, il trattamento concomitante con sorafenib e warfarin, un substrato del CYP2C9, non ha portato a cambiamenti nel PT-INR medio rispetto al placebo. Perciò, anche il rischio di un'inibizione *in vivo* clinicamente rilevante del CYP2C9 da parte di sorafenib può essere considerato basso. Comunque, i pazienti che assumono warfarin o fenprocumone devono tenere regolarmente sotto controllo l'INR (vedere paragrafo 4.4).

Substrati di CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C19

La somministrazione concomitante di sorafenib e midazolam, destrometorfano o omeprazolo, che sono substrati rispettivamente per i citocromi CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19, non ha alterato l'esposizione a questi agenti. Questo indica che sorafenib non è né un inibitore né un induttore di questi isoenzimi del citocromo P450. Pertanto le interazioni clinico-farmacocinetiche del sorafenib con substrati di questi enzimi sono improbabili.

Substrati di UGT1A1 e UGT1A9

In vitro, sorafenib inibiva la glucuronizzazione mediante UGT1A1 e UGT1A9. La rilevanza clinica di questo dato non è nota (vedi sotto e paragrafo 4.4).

Studi *in vitro* sull'induzione degli enzimi del sistema CYP

Le attività del CYP1A2 e del CYP3A4 non risultavano alterate dopo esposizione di colture di epatociti umani a sorafenib, indicando così che è improbabile che sorafenib sia un induttore del CYP1A2 e del CYP3A4.

Substrati per P-gp

In vitro, sorafenib ha mostrato di inibire la proteina di trasporto p-glicoproteina (P-gp). In caso di trattamento concomitante con sorafenib non si può escludere un aumento della concentrazione plasmatica di substrati per P-gp, come la digossina.

Associazione con altri agenti antineoplastici

In studi clinici, sorafenib è stato somministrato con una serie di altri agenti antineoplastici alla loro posologia comunemente usata, fra cui gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, carboplatino, capecitabina, doxorubicina, irinotecan, docetaxel e ciclofosfamida. Sorafenib non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di gemcitabina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o ciclofosfamida.

Paclitaxel/carboplatino

- La somministrazione di paclitaxel (225 mg/m²) e carboplatino (AUC = 6) con sorafenib (≤ 400 mg due volte al giorno), con l'interruzione di 3 giorni nella somministrazione di sorafenib (i due giorni precedenti ed il giorno della somministrazione di paclitaxel/carboplatino), non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di paclitaxel.
- La somministrazione concomitante di paclitaxel (225 mg/m², una somministrazione ogni 3 settimane) e carboplatino (AUC=6) con sorafenib (400 mg due volte al giorno, senza interruzione della somministrazione di sorafenib) ha portato ad un aumento del 47% nell'esposizione a sorafenib, un aumento del 29% nell'esposizione al paclitaxel e ad un aumento del 50% nell'esposizione al 6-OH paclitaxel. La farmacocinetica del carboplatino non è stata influenzata.

Questi dati indicano che non è necessario alcun adeguamento della posologia quando paclitaxel e carboplatino sono somministrati in concomitanza con sorafenib con l'interruzione di 3 giorni nella somministrazione di sorafenib (i due giorni precedenti ed il giorno della somministrazione di paclitaxel/carboplatino). Non è nota la rilevanza clinica dell'aumento dell'esposizione a sorafenib e paclitaxel subito dopo la somministrazione concomitante di sorafenib senza interruzione della somministrazione.

Capecitabina

La somministrazione concomitante di capecitabina (750-1050 mg/m² due volte al giorno, giorni 1-14 ogni 21 giorni) e sorafenib (200 o 400 mg due volte al giorno senza interruzione della somministrazione) non ha portato a cambiamenti significativi nell'esposizione a sorafenib, ma ad un aumento del 15-50% nell'esposizione a capecitabina e ad un aumento del 0-52% nell'esposizione a 5-FU. Non è nota la rilevanza clinica di questi piccoli, modesti incrementi nell'esposizione a capecitabina e 5-FU quando somministrati in concomitanza con sorafenib.

Doxorubicina/Irinotecan

Il trattamento concomitante con sorafenib ha indotto un aumento del 21 % nell'AUC della doxorubicina. Quando somministrato con irinotecan, il cui metabolita SN-38 viene successivamente metabolizzato attraverso la via metabolica della UGT1A1, si è verificato un aumento del 67 – 120 % nell'AUC del SN-38 e del 26 – 42 % nell'AUC dell'irinotecan. La rilevanza clinica di questi dati è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Docetaxel

Docetaxel (una dose di 75 o 100 mg/m² ogni 21 giorni) somministrato in concomitanza con sorafenib (200 mg o 400 mg due volte al giorno dal giorno 2 al giorno 19 di un ciclo di terapia di 21 giorni, con un'interruzione di 3 giorni in corrispondenza con la somministrazione di docetaxel) ha indotto un aumento nella AUC e nella C_{max} di docetaxel rispettivamente del 36 - 80 % e del 16 - 32 %. Si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di sorafenib e docetaxel (vedere paragrafo 4.4).

Associazione con altri agenti

Neomicina

L'associazione con neomicina, un agente antimicrobico non sistemico usato per eradicare la flora gastrointestinale, interferisce con il ricircolo enteroepatico di sorafenib (vedere paragrafo 5.2, Biotrasformazione e Metabolismo), comportando una diminuita esposizione a sorafenib. In volontari sani trattati con neomicina per 5 giorni, l'esposizione media a sorafenib diminuiva del 54%. Non sono stati studiati gli effetti di altri antibiotici, ma molto probabilmente dipenderanno dalla loro capacità di interferire con microrganismi con attività glucuronidasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati relativi all'uso di sorafenib in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, incluse le malformazioni (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato, nei ratti, che sorafenib e i suoi metaboliti attraversano la placenta, ed è prevedibile che sorafenib provochi effetti dannosi sul feto. Sorafenib non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che sia chiaramente necessario, e solo dopo un'attenta valutazione delle necessità della madre e del rischio per il feto.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Allattamento

Non è noto se sorafenib sia escreto nel latte materno. Nell'animale sorafenib e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Poiché sorafenib potrebbe danneggiare la crescita e lo sviluppo del neonato (vedere paragrafo 5.3), le donne devono sospendere l'allattamento al seno durante il trattamento con sorafenib.

Fertilità

Studi effettuati sull'animale mostrano che sorafenib può compromettere la fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non ci sono motivi per ritenere che sorafenib alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse gravi più importanti sono state ischemia e infarto del miocardio, perforazione gastrointestinale, epatite da farmaci, emorragia e ipertensione o crisi ipertensiva.

Le reazioni avverse più comuni sono state diarrea, astenia, alopecia, infezione, reazione cutanea mano-piede (corrispondente in MedDRA alla “sindrome da eritrodiseestesia palmo-plantare”) e *rash*.

Le reazioni avverse segnalate in diversi studi clinici o nell’utilizzo post-marketing sono riportate nella tabella 1, ordinate secondo la Classificazione per sistemi e organi (MedDRA) e la frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All’interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse complessivamente segnalate nei pazienti in diversi studi clinici o nell’utilizzo post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
Infezioni ed infestazioni	Infezione	Follicolite			
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfopenia	Leucopenia Neutropenia Anemia Trombocitopenia			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (incluse reazioni cutanee e orticaria) Reazione anafilattica	Angioedema	
Patologie endocrine		Ipotiroidismo	Ipertiroidismo		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia Iposfosfemia	Ipocalcemia Ipokaliemia Iponatriemia Ipoglicemia	Disidratazione		Sindrome da lisi tumorale
Disturbi psichiatrici		Depressione			
Patologie del sistema nervoso		Neuropatia sensoriale periferica Disgeusia	Leucoencefalopatia posteriore reversibile*		Encefalopatia ^o
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca congestizia* Ischemia e infarto del miocardio*		Prolungamento QT	
Patologie vascolari	Emorragia (incluse emorragie gastrointestinali*, delle vie respiratorie* e cerebrali*) Ipertensione	Vampate	Crisi ipertensiva*		Aneurismi e dissezioni arteriose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinorea Disfonia	Eventi simil malattie interstiziali del polmone* (polmonite, polmonite da raggi, sofferenza respiratoria acuta, etc)		
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Vomito Costipazione	Stomatite (incluse bocca secca e glossodinia) Dispepsia Disfagia Reflusso gastroesofageo	Pancreatite Gastrite Perforazioni gastrointestinali*		
Patologie epatobiliari			Aumento della bilirubina e Ittero, Colecistite, Angiocolite	Epatite da farmaci*	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Secchezza della cute Rash Alopecia Reazione cutanea mano-piede** Eritema Prurito	Cheratoacantoma/carcinoma cutaneo a cellule squamose Dermatite esfoliativa Acne Desquamazione della cute Ipercheratosi	Eczema Eritema multiforme	Dermatite simil-attinica Sindrome di Stevens-Johnson Vasculite leucocitoclastica Necrolisi epidermica tossica*	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non Nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Mialgia Spasmi muscolari		Rabdomiolisi	
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale Proteinuria		Sindrome nefrosica	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile	Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Fatica Dolore (compreso dolore alla bocca, addominale, osseo, dolore oncologico e cefalea) Febbre	Astenia Malessere simil-influenzale Infiammazione e della mucosa			
Esami diagnostici	Perdita di peso Aumento dell'amilasi Aumento della lipasi	Aumento transitorio delle transaminasi	Aumento transitorio della fosfatasi alcalina nel sangue anomalie dell'INR e del livello di protrombina		

* Le reazioni avverse possono essere pericolose per la vita o mortali. Questi eventi sono o non comuni o meno frequenti rispetto ai non comuni.

** La reazione cutanea mano-piede corrisponde in MedDRA alla sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare

° I casi sono stati riportati nella fase post-marketing

Ulteriori informazioni su alcune reazioni avverse

Insufficienza cardiaca congestizia

in uno studio clinico promosso dall'azienda, l'insufficienza cardiaca congestizia è stata riportata come evento avverso nel 1,9% dei pazienti trattati con sorafenib (N=2276). Nello studio 11213 (RCC) eventi avversi coerenti con l'insufficienza cardiaca congestizia sono stati segnalati nell' 1,7% dei pazienti trattati con sorafenib e nello 0,7% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio 100554 (HCC) tali eventi sono stati segnalati nello 0,99% dei pazienti trattati con sorafenib e nel 1,1% dei pazienti trattati con placebo.

Ulteriori informazioni per popolazioni particolari

Negli studi clinici, determinate reazioni avverse al farmaco, come la reazione cutanea mano-piede, la diarrea, l'alopecia, il calo ponderale, l'ipertensione, l'ipocalcemia e il cheratoacantoma/carcinoma cutaneo a cellule squamose, si sono manifestate con una frequenza considerevolmente maggiore nei pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato in confronto ai pazienti inclusi negli studi sul carcinoma a cellule renali o epatocellulare.

Alterazioni negli esami di laboratorio nei pazienti con HCC (studio 3) e RCC (studio 1)

Un aumento della lipasi e dell'amilasi è stato segnalato molto comunemente. Un aumento della lipasi di Grado 3 o 4 *Common Toxicity Criteria Advers Events* (CTCAE) si è verificato rispettivamente nell'11 % e nel 9 % dei pazienti del gruppo trattato con sorafenib nello studio 1 (RCC) e nello studio 3 (HCC), contro il 7 % e il 9 % dei pazienti del gruppo trattato con placebo. Un aumento dell'amilasi di Grado 3 o 4 CTCAE si è verificato rispettivamente nell'1 % e nel 2 % dei pazienti del gruppo trattato con sorafenib nello studio 1 e nello studio 3, contro il 3 % dei pazienti di entrambe i gruppi trattati con placebo. La pancreatite clinica è stata segnalata in 2 dei 451 pazienti trattati con sorafenib (Grado 4 CTCAE) nello studio 1, in 1 dei 297 pazienti trattati con sorafenib (Grado 2 CTCAE) nello studio 3 e in 1 dei 451 pazienti (Grado 2 CTCAE) trattati con placebo nello studio 1.

L'ipofosfatemia è un reperto di laboratorio molto comune, ed è stata osservata rispettivamente nel 45 % e nel 35 % dei pazienti trattati con sorafenib nello studio 1 e nello studio 3, contro rispettivamente il 12 % e l'11 % dei pazienti trattati con placebo. Ipofosfatemia di Grado 3 CTCAE (1 – 2 mg/dl) si è verificata nello studio 1 nel 13 % dei pazienti trattati con sorafenib e nel 3 % dei pazienti trattati con placebo, mentre nello studio 3 si è verificata nell'11 % dei pazienti trattati con sorafenib e nel 2 % dei pazienti trattati con placebo. Non è stato segnalato alcun caso di ipofosfatemia di Grado 4 CTCAE (< 1 mg/dl), né nei pazienti trattati con sorafenib né in quelli trattati con placebo nello studio 1, e 1 caso nel gruppo trattato con placebo nello studio 3. L'eziologia dell'ipofosfatemia associata con sorafenib non è nota.

Anomalie di laboratorio di grado 3 o 4 CTCAE, comprese linfopenia e neutropenia, sono state osservate in ≥ 5 % dei pazienti trattati con sorafenib.

Un'ipocalcemia è stata osservata nel 12% e 26,5% dei pazienti trattati con sorafenib rispetto al 7,5% e 14,8% dei pazienti del gruppo placebo, rispettivamente, nello studio 1 e nello studio 3. La maggior parte dei casi di ipocalcemia è stata di lieve entità (grado 1 e 2 CTCAE). Un'ipocalcemia di grado 3 CTCAE (6,0 – 7,0 mg/dl) si è verificata nell'1,1% e 1,8% dei pazienti trattati con sorafenib e nello 0,2% e 1,1% dei pazienti del gruppo placebo, e un'ipocalcemia di grado 4 CTCAE (< 6,0 mg/dl) è stata osservata nell'1,1% e 0,4% dei pazienti trattati con sorafenib e nello 0,5% e 0% dei pazienti del gruppo placebo, rispettivamente, nello studio 1 e nello studio 3. L'eziologia dell'ipocalcemia associata a sorafenib non è nota.

Negli studi 1 e 3 è stata osservata una riduzione del potassio rispettivamente nel 5,4% e 9,5% dei pazienti trattati con sorafenib, in confronto allo 0,7% e 5,9% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. La maggior parte dei casi di ipokaliemia è stata di lieve entità (grado 1 CTCAE). In questi studi, una ipokaliemia di grado 3 CTCAE si è manifestata nell'1,1% e 0,4% dei pazienti trattati con sorafenib e nello 0,2% e 0,7% dei pazienti del gruppo placebo. Non sono stati segnalati casi di ipokaliemia di grado 4 CTCAE.

Alterazioni negli esami di laboratorio nei pazienti con DTC (studio 5)

L'ipocalcemia è stata osservata nel 35,7% dei pazienti trattati con sorafenib in confronto all'11,0% dei pazienti del gruppo placebo. La maggior parte dei casi di ipocalcemia è stata di lieve entità. Un'ipocalcemia di grado 3 CTCAE si è verificata nel 6,8% dei pazienti trattati con sorafenib e nell'1,9% dei pazienti del gruppo placebo, mentre un'ipocalcemia di grado 4 CTCAE è stata osservata nel 3,4% dei pazienti trattati con sorafenib e nell'1,0% dei pazienti del gruppo placebo.

Altre alterazioni di laboratorio clinicamente rilevanti osservate nello studio 5 sono riportate nella tabella 2.

Tabella 2: Alterazioni negli esami di laboratorio emergenti dal trattamento segnalate nei pazienti con DTC (studio 5) nella fase in doppio cieco

Parametro di laboratorio (in % di campioni analizzati)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Qualsiasi grado*	Grado 3*	Grado 4*	Qualsiasi grado*	Grado 3*	Grado 4*
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Anemia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Linfopenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Ipokaliemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Ipofosfatemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Patologie epatobiliari						
Aumento della bilirubina	8,7	0	0	4,8	0	0
Aumento dell'ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Aumento dell'AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Esami diagnostici						
Aumento dell'amilasi	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Aumento della lipasi	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

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

** L'eziologia dell'ipofosfatemia associata a sorafenib non è nota.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono trattamenti specifici in caso di sovradosaggio di sorafenib. La dose più alta del sorafenib studiata clinicamente è 800 mg due volte al giorno. Gli eventi avversi osservati in seguito a questo dosaggio erano principalmente diarrea e reazioni dermatologiche. In caso di sospetto sovradosaggio, sorafenib deve essere sospeso e, laddove necessario, iniziata una terapia di sostegno.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, codice ATC: L01EX02

Sorafenib è un inibitore delle chinasi che ha dimostrato proprietà sia anti-proliferative sia anti-angiogeniche *in vitro* ed *in vivo*.

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Sorafenib è un inibitore delle chinasi che inibisce la proliferazione delle cellule tumorali *in vitro*. Sorafenib inibisce la crescita di un ampio spettro di tumori umani trapiantati in topi atimici, determinando anche una riduzione dell'angiogenesi tumorale. Sorafenib inibisce l'attività di bersagli presenti nella cellula tumorale (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT e FLT-3) e nei vasi sanguigni del tumore (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR- β). Le RAF chinasi sono serin/treonin-chinasi, mentre c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR- β sono tirosin-chinasi del recettore.

Efficacia clinica

La sicurezza e l'efficacia clinica di sorafenib sono state studiate in pazienti con epatocarcinoma (*hepatocellular carcinoma*, HCC), in pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato (*renal cell carcinoma*, RCC) e in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (*differentiated thyroid carcinoma*, DTC).

Epatocarcinoma

Lo Studio 3 (studio 100554) era uno studio clinico internazionale di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e condotto in 602 pazienti con epatocarcinoma. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano comparabili fra i gruppi trattati con sorafenib e placebo in riferimento alla classificazione ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (grado 0: 54 % contro il 54%; grado 1: 38 % contro il 39 %; grado 2: 8 % contro il 7 %), alla classificazione TNM (stadio I: <1 % contro < 1 %; stadio II: 10,4 % contro 8,3 %; stadio III: 37,8 % contro 43,6 %; stadio IV: 50,8 % contro 46,9 %) e alla classificazione BCLC (stadio B: 18,1 % contro il 16,8 %; stadio C: 81,6% contro il 83,2 %; stadio D: < 1 % contro 0 %).

Lo studio è stato chiuso dopo che una pianificata interim analisi di sopravvivenza complessiva (OS - Overall Survival) ha oltrepassato il limite di efficacia predefinito. Questa analisi di OS ha mostrato un aumento di OS statisticamente significativo per i pazienti trattati con sorafenib rispetto ai pazienti trattati con placebo (HR: 0,69, p = 0,00058, vedere tabella 3).

In questo studio i dati in pazienti con compromissione della funzionalità epatica Child Pugh B sono limitati, e solo un paziente con Child Pugh C è stato incluso.

Tabella 3: Risultati di Efficacia dallo studio 3 (studio 100554) nell'epatocarcinoma

Parametro di efficacia	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-value	HR (95% CI)
Overall Survival (OS) [mediana, settimane (95% CI)]	46.3 (40,9; 57.9)	34.4 (29,4; 39.4)	0.00058*	0.69 (0,55; 0.87)
Time to Progression (TTP) [mediana, settimane (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 (intervallo di confidenza, HR=Hazard ratio (indice di rischio) (sorafenib over placebo)

* statisticamente significativo in quanto il valore p era inferiore al limite predefinito di interruzione di O'Brien Fleming, fissato a 0,0077

** revisione radiologica indipendente

Un secondo studio di Fase III, internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Studio 4, 11849) ha valutato il beneficio clinico di sorafenib in 226 pazienti con epatocarcinoma in stadio avanzato. Questo studio, condotto in Cina, Corea e Taiwan, ha confermato i risultati dello Studio 3 in riferimento al favorevole profilo rischio-beneficio di sorafenib (HR (OS): 0.68, p = 0.01414).

Nei fattori di stratificazione predefiniti (classificazione ECOG, presenza o assenza d'invasione vascolare macroscopica e/o diffusione extraepatica della neoplasia) degli Studi 3 e 4 l'HR è stato consistentemente a favore di sorafenib rispetto al placebo. Le analisi esplorative del sottogruppo hanno suggerito un effetto del trattamento meno pronunciato nei i pazienti con metastasi a distanza già al basale.

Carcinoma a cellule renali

La tollerabilità e l'efficacia di sorafenib nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato (RCC) sono state studiate in due studi clinici:

Lo Studio 1 (study 11213) era uno studio clinico di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e condotto in 903 pazienti. Sono stati arruolati solo pazienti con tumori renali a cellule chiare e con fattore di rischio basso e medio secondo MSKCC. Gli *endpoint* primari erano la sopravvivenza complessiva (OS, *overall survival*) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS, *Progression Free Survival*).

Per circa la metà dei pazienti le condizioni generali corrispondevano allo 0 nella scala ECOG, e la metà dei pazienti apparteneva al gruppo prognostico con punteggio basso secondo la classificazione MSKCC.

Il PFS è stato valutato secondo i criteri RECIST con una revisione radiologica indipendente condotta in cieco. L'analisi del PFS è stata condotta su 342 eventi in 769 pazienti. Il valore mediano di PFS è risultato di 167 giorni nei pazienti trattati con sorafenib rispetto agli 84 giorni nei pazienti che avevano ricevuto placebo (HR = 0,44; 95 % IC: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Tale rapporto non risultava influenzato da età, classificazione MSKCC, scala ECOG e terapia precedente.

Un'analisi *interim* (seconda analisi *interim*) per la sopravvivenza complessiva (*overall survival*) è stata condotta su 367 decessi in 903 pazienti. Il valore nominale alfa per questa analisi era 0,0094. La sopravvivenza mediana era di 19,3 mesi nei pazienti trattati con sorafenib, in confronto a 15,9 mesi nei pazienti randomizzati a placebo (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). Al momento dell'analisi circa 200 pazienti sono passati dal gruppo trattato con placebo a quello trattato con sorafenib.

Lo Studio 2 era uno studio di Fase II con interruzione randomizzata del trattamento in pazienti con tumore metastatico, compreso l'RCC. Pazienti con malattia stabile ed in terapia con sorafenib, sono stati randomizzati verso placebo o verso la continuazione della terapia con sorafenib. Il PFS in pazienti con RCC è risultato significativamente maggiore (163 giorni) per i pazienti trattati con sorafenib rispetto a quello osservato nei pazienti che avevano ricevuto placebo (41 giorni) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Carcinoma differenziato della tiroide (Differentiated thyroid carcinoma - DTC)

Lo studio 5 (studio 14295) è stato uno studio di fase III internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 417 pazienti con DTC, localmente avanzato o metastatico, refrattario al radioiodio. La sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS), determinata tramite valutazione radiologica indipendente in cieco sulla base dei criteri RECIST, era l'endpoint primario dello studio. Gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza complessiva (OS), il tasso di risposta tumorale e la durata della risposta. Dopo la progressione, i pazienti potevano ricevere sorafenib in aperto.

I pazienti sono stati inclusi nello studio se manifestavano progressione nei 14 mesi precedenti l'arruolamento e se presentavano un DTC refrattario al radio iodio (*radioactive iodine*, RAI). Il DTC refrattario a RAI è stato definito come la presenza di una lesione non captante lo iodio alla scintigrafia con RAI, o la somministrazione cumulativa di RAI $\geq 22,2$ GBq, o la progressione dopo un trattamento con RAI entro i 16 mesi precedenti l'arruolamento o dopo due trattamenti con RAI eseguiti a distanza massima di 16 mesi l'uno dall'altro.

I dati demografici e le caratteristiche dei pazienti al basale erano ben bilanciati nei due gruppi di trattamento. Metastasi erano presenti nei polmoni nell'86%, nei linfonodi nel 51% e nell'osso nel 27% dei pazienti. L'attività cumulativa mediana di radioiodio somministrata prima dell'arruolamento era di circa 14,8 GBq. La maggior parte dei pazienti era affetta da carcinoma papillare (56,8%), seguito dal carcinoma follicolare (25,4%) e dal carcinoma scarsamente differenziato (9,6%).

Il tempo mediano di PFS è stato pari a 10,8 mesi nel gruppo sorafenib, in confronto a 5,8 mesi nel gruppo placebo. (HR=0,587; intervallo di confidenza (IC) al 95%: 0,454; 0,758; p unilaterale <0,0001).

L'effetto di sorafenib sulla PFS è stato costante indipendentemente dalla regione geografica, da un'età superiore o inferiore a 60 anni, dal sesso, dall'istotipo e dalla presenza o assenza di metastasi ossee.

In un'analisi sulla sopravvivenza complessiva, condotta 9 mesi dopo la data di cut-off per l'analisi finale della PFS, non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza complessiva tra i gruppi di trattamento (HR 0,884; IC 95%: 0,633; 1,236, valore p unilaterale pari a 0,236). L'OS mediana non è stata raggiunta nel braccio trattato con sorafenib, mentre era di 36,5 mesi nel braccio placebo. Centocinquantesette pazienti (75%) randomizzati al placebo e 61 pazienti (30%) randomizzati a sorafenib hanno ricevuto sorafenib in aperto.

La durata mediana della terapia nella fase in doppio cieco è stata pari a 46 settimane (intervallo 0,3-135) per i pazienti che hanno ricevuto sorafenib e a 28 settimane (intervallo 1,7-132) per i pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Non è stata osservata alcuna risposta completa (*complete response*, CR) secondo i criteri RECIST. Il tasso di risposte complessive (CR + risposta parziale, *partial response* (PR)), determinato tramite valutazione radiologica indipendente, è stato maggiore nel gruppo sorafenib (24 pazienti, 12,2%) in confronto al gruppo placebo (1 paziente, 0,5%), p unilaterale <0,0001. La durata mediana della risposta è stata di 309 giorni (IC 95%: 226; 505 giorni) nei pazienti trattati con sorafenib che hanno ottenuto una PR.

Un'analisi a posteriori di sottogruppi in base alle dimensioni massime del tumore ha evidenziato un effetto del trattamento sulla PFS a favore di sorafenib in confronto al placebo nei pazienti con dimensioni massime delle lesioni tumorali di 1,5 cm o più (HR 0,54 (IC 95%: 0,41-0,71)), mentre è stato registrato un effetto numericamente inferiore nei pazienti con dimensioni massime delle lesioni tumorali inferiori a 1,5 cm (HR 0,87 (IC 95%: 0,40-1,89)).

Un'analisi a posteriori in base ai sintomi correlati al tumore della tiroide presenti in condizioni basali ha mostrato un effetto del trattamento sulla PFS in favore di sorafenib rispetto al placebo sia nei pazienti sintomatici che in quelli asintomatici. Il valore di HR per la sopravvivenza libera da progressione è stato di 0,39 (IC 95%: 0,21 - 0,72) per i pazienti con sintomi in condizioni basali e di 0,60 (IC 95%: 0,45 - 0,81) per pazienti senza sintomi in condizioni basali.

Prolungamento dell'intervallo QT

In uno studio di farmacologia clinica, è stata effettuata la misurazione in 31 pazienti del QT/QTc in condizioni basali (pre-trattamento) e dopo il trattamento. Dopo un ciclo di trattamento di 28 giorni, nel momento di massima concentrazione di sorafenib, il QTcB risultava prolungato di 4 ± 19 msec ed il QTcF di 9 ± 18 msec, rispetto al valore basale del gruppo placebo. Nessun paziente ha mostrato un valore di QTcB o di QTcF >500 msec durante il monitoraggio ECG successivo al trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il tumore al rene ed alla pelvi renale (escludendo nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarcoma a cellule chiare, nefroma mesoblastico, carcinoma renale midollare e tumore rabdoide del rene) e il carcinoma del fegato e del dotto biliare intraepatico

(escludendo l'epatoblastoma) e il carcinoma differenziato della tiroide (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione di sorafenib compresse, la biodisponibilità relativa media è del 38 – 49 % se confrontata con una soluzione orale. La biodisponibilità assoluta non è nota. In seguito a somministrazione orale, sorafenib raggiunge i livelli di picco plasmatico in circa 3 ore. Se somministrato con un pasto ad elevato contenuto lipidico, l'assorbimento del sorafenib viene ridotto di circa il 30 %, se paragonato alla somministrazione a digiuno.

Il valore medio di C_{max} e AUC aumentano meno che proporzionalmente con dosaggi superiori ai 400 mg due volte al giorno. Il legame del sorafenib con le proteine plasmatiche *in vitro* è del 99,5 %. Un dosaggio ripetuto di sorafenib per 7 giorni ha dato luogo ad un accumulo da 2,5 a 7 volte rispetto ad una somministrazione singola. Lo stato stazionario del sorafenib viene raggiunto entro 7 giorni, con un rapporto fra le concentrazioni plasmatiche medie di picco e di valle inferiore a 2.

Nei pazienti con DTC, RCC e HCC sono state determinate le concentrazioni all'equilibrio di sorafenib somministrato a dosi di 400 mg due volte al giorno. La concentrazione media più alta è stata osservata nei pazienti con DTC (approssimativamente doppia in confronto a quella osservata nei pazienti con RCC e HCC), ma la variabilità è stata elevata per tutti i tipi di tumore. La causa di tale concentrazione maggiore nei pazienti con DTC non è nota.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita d'eliminazione del sorafenib è di circa 25 – 48 ore. Sorafenib viene metabolizzato principalmente nel fegato tramite metabolismo ossidativo, mediato dal CYP3A4, e glucuronconiugazione mediata dalla UGT1A9. Sorafenib coniugato può essere liberato nel tratto gastrointestinale dall'attività glucuronidasi di alcuni batteri, permettendo così il riassorbimento del principio attivo non coniugato. E' stato osservato che l'associazione con neomicina interferisce con questo processo, diminuendo la biodisponibilità media di sorafenib del 54%.

Sorafenib rappresenta circa il 70 – 85 % degli analiti circolanti nel plasma allo stato stazionario. Sono stati identificati otto metaboliti del sorafenib, cinque dei quali sono stati ritrovati nel plasma. Il principale metabolita del sorafenib circolante nel plasma, la piridina N-ossido, mostra una potenza *in vitro* simile a quella del sorafenib. Questo metabolita rappresenta approssimativamente il 9 – 16 % degli analiti circolanti allo stato stazionario.

In seguito a somministrazione orale di una dose di 100 mg di sorafenib in soluzione, il 96 % della dose è stato recuperato entro 14 giorni: il 77 % nelle feci ed il 19 % nelle urine come metaboliti glucuronati. Sorafenib non modificato, che rappresenta il 51 % della dose, è stato ritrovato nelle feci ma non nelle urine, indicando che l'escrezione biliare del principio attivo non metabolizzato può contribuire all'eliminazione di sorafenib.

Farmacocinetica in categorie particolari di pazienti

L'analisi dei dati demografici ha evidenziato che non c'è correlazione tra la farmacocinetica ed età (fino a 65 anni), sesso o peso corporeo.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per verificare la farmacocinetica del sorafenib in pazienti in età pediatrica.

Razza

Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica fra soggetti caucasici e asiatici.

Compromissione renale

In quattro studi clinici di Fase I, l'esposizione al sorafenib allo stato stazionario nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata era simile a quella riscontrabile nei pazienti con funzionalità renale normale. In uno studio di farmacologia clinica (dose singola di 400 mg di sorafenib) non è stata osservata alcuna relazione fra l'esposizione a sorafenib e la funzione renale in soggetti con funzione renale normale o con una sua compromissione lieve, moderata o grave. Non sono disponibili dati in pazienti che necessitano di dialisi.

Compromissione epatica

In pazienti con carcinoma epatocellulare (*HCC*) e con compromissione della funzionalità epatica valutata come Child-Pugh A o B (da lieve a moderata), i valori di esposizione erano comparabili e all'interno dell'intervallo osservato in pazienti senza compromissione della funzionalità epatica. La farmacocinetica di sorafenib in pazienti Child-Pugh A e B non affetti da HCC era simile a quella riscontrata in volontari sani. Non ci sono dati per pazienti con una compromissione grave della funzionalità epatica (Child-Pugh C). Sorafenib è eliminato principalmente per via epatica e l'esposizione può risultare aumentata in questa popolazione di pazienti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza preclinico del sorafenib è stato valutato nel topo, nel ratto, nel cane e nel coniglio.

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno rilevato cambiamenti in vari organi (degenerazioni e rigenerazioni) a esposizioni inferiori a quelle relative a dosaggi utilizzati negli studi clinici (in base ad un confronto di AUC).

Dopo dosaggio ripetuto nel cane giovane e in fase di crescita, si sono osservati effetti su ossa e denti a esposizioni inferiori a quelle relative a dosaggi utilizzati negli studi clinici. Tali effetti consistevano in un ispessimento irregolare della cartilagine di accrescimento del femore, ipoplasia midollare in vicinanza delle cartilagini di accrescimento alterate e alterazioni nella composizione della dentina. Effetti simili non venivano indotti nel cane adulto.

E' stato condotto il programma standard di studi di genotossicità e sono stati ottenuti risultati positivi in quanto si è notato un aumento nelle aberrazioni strutturali cromosomiali in un dosaggio *in vitro* in cellule di mammifero (ovaie di criceto cinese) per la misurazione della clastogenicità in presenza di attivazione metabolica. Sorafenib non è risultato genotossico nel test di Ames o nel test del micronucleo *in vivo* nel topo. Un intermedio del processo produttivo, che è anche presente nella sostanza attiva finale (<0,15 %) risultava avere proprietà mutagene in un test *in vitro* su cellule batteriche (test di Ames). Inoltre, il lotto di sorafenib testato nella batteria genotossica standard includeva uno 0,34 % di PAPE.

Non sono stati eseguiti studi di carcinogenicità con sorafenib.

Non sono stati eseguiti studi specifici con sorafenib sull'animale per valutare l'effetto sulla fertilità. Un effetto negativo sulla fertilità maschile e femminile è comunque prevedibile, poiché gli studi nell'animale con dose ripetuta hanno mostrato cambiamenti negli organi riproduttivi maschili e femminili a esposizioni inferiori a quelle relative a dosaggi utilizzati negli studi clinici (in base alle AUC). I cambiamenti consistevano tipicamente in segni di degenerazione e di ritardo nello sviluppo di testicoli, epididimi, prostata e vescicole seminali nei ratti. Le femmine di ratto mostravano una necrosi centrale dei corpi lutei e un blocco dello sviluppo follicolare nelle ovaie. I cani mostravano degenerazione tubulare nei testicoli e oligospermia.

E' stato dimostrato che sorafenib è embriotossico e teratogeno se somministrato a ratti e conigli a esposizioni inferiori a quelle relative a dosaggi utilizzati negli studi clinici. Gli effetti osservati includevano una diminuzione del peso corporeo materno e fetale, un aumento nel numero di riassorbimenti fetali e un aumentato numero di malformazioni esterne e viscerali.

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno evidenziato che sorafenib tosilato è potenzialmente persistente, bioaccumulabile e tossico per l'ambiente. Le informazioni relative alla valutazione del rischio ambientale sono disponibili nella relazione pubblica europea di valutazione (EPAR) di questo medicinale (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica
Cellulosa microcristallina
Ipromellosa
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa
Macrogol (3350)
Titanio diossido (E 171)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio contenente 112 compresse rivestite con film (4 x 28) in blister trasparente (PP/Alluminio).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può costituire un potenziale rischio per l'ambiente. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/342/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 luglio 2006

Data del rinnovo più recente: 29 giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).