

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sorafenib Accord 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg sorafenibu (ve formě sorafenib-tosilátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Červené kulaté bikonvexní potahované tablety se zkosenými hranami o průměru 12,0 mm s vyraženým „H1“ na jedné straně a na druhé straně bez označení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hepatocelulární karcinom

Sorafenib Accord je indikován k léčbě hepatocelulárního karcinomu (viz bod 5.1).

Renální karcinom

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Sorafenib Accord má probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním protinádorové terapie.

Dávkování

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

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

Úprava dávkování

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

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

Po zlepšení nehematologických nežádoucích účinků může být dávka přípravku Sorafenib Accord zvýšena.

Pediatrická populace

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Přípravek Sorafenib Accord je určen k perorálnímu podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dermatologická toxicita

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

Hypertenze

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

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U

pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Sorafenib Accord toto riziko pečlivě zvážit.

Hypoglykemie

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

Krvácení

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

Srdeční ischemie a/nebo infarkt

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

Prodloužení QT intervalu

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

Gastrointestinální perforace

Gastrointestinální perforace je méně často se vyskytující nežádoucí účinek a její výskyt byl hlášen u méně než 1% pacientů užívajících sorafenib. V některých případech nebyla spojena se zjevným intra-abdominálním tumorem.

Terapie sorafenibem má být přerušena (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS)

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

Porucha funkce jater

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

Společné podávání s warfarinem

Občasné krvácivé příhody nebo zvýšené INR (international normalized ratio) bylo pozorováno u některých pacientů, kteří užívali warfarin a zároveň sorafenib. U pacientů, kteří současně užívají warfarin nebo fenpropakumon, je třeba pravidelně sledovat změny protrombinového času, INR nebo klinické epizody krvácení (viz body 4.5 a 4.8).

Zhoršené hojení ran

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

Starší pacienti

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

Interakce s jinými léčivými přípravky

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

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

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

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

Upozornění specifická pro určitá onemocnění

Renální karcinom

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

Informace o pomocných látkách

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Induktory metabolických enzymů

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

Inhibitory CYP3A4

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

Substráty CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9

Sorafenib inhibuje *in vitro* CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9 s podobnou silou. V klinických farmakologických studiích však současné podávání sorafenibu v dávce 400 mg dvakrát denně s cyklofosfamidem, substrátem CYP2B6, nebo s paklitaxelem, substrátem CYP2C8, nevedlo ke klinicky významné inhibici. Tyto údaje naznačují, že sorafenib v doporučené dávce 400 mg dvakrát denně nemusí být *in vivo* inhibitorem CYP2B6 nebo CYP2C8.

Dále, současná léčba sorafenibem spolu s warfarinem, substrátem CYP2C9, nezpůsobila změnu v průměrné hodnotě PT-INR oproti placebo. Proto lze také očekávat, že riziko pro klinicky významnou *in vivo* inhibici CYP2C9 sorafenibem je nízké. Přesto je třeba hodnotu INR u pacientů užívajících warfarin nebo fenpropionon pravidelně kontrolovat (viz bod 4.4).

Substráty CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19

Současné podávání sorafenibu a midazolamu, dextromethorfanu nebo omeprazolu, jež jsou substráty cytochromu CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19, neovlivnilo expozici těchto látek. To ukazuje, že sorafenib není ani inhibitorem ani induktorem těchto izoenzymů cytochromu P450. Proto klinická farmakokinetická interakce sorafenibu se substráty těchto enzymů není pravděpodobná.

Substráty UGT1A1 a UGT1A9

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

In vitro studie indukce CYP enzymů

Hodnoty aktivit CYP1A2 a CYP3A4 se po léčbě kultivovaných lidských hepatocytů sorafenibem nezměnily, což naznačuje, že sorafenib pravděpodobně není induktorem CYP1A2 a CYP3A4.

Substráty P-gp

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

Kombinace s jinými cytostatiky

V rámci klinických studií byl sorafenib podáván s rozličnými jinými cytostatiky, jako jsou například gemcitabin, cisplatina, oxaliplatin, paklitaxel, karboplatina, kapecitabin, doxorubicin, irinotekan, docetaxel a cyklofosfamid, přičemž bylo použito jejich běžné dávkování. Sorafenib klinicky významně neovlivnil farmakokinetiku gemcitabinu, cisplatin, karboplatiny, oxaliplatin ani cyklofosfamidu.

Paklitaxel/karboplatina

Podání paklitaxelu (225 mg/m²) a karboplatiny (AUC = 6) se sorafenibem (≤ 400 mg dvakrát denně), s přerušením podávání sorafenibu na 3 dny (dva dny před a v den podání paklitaxelu/karboplatiny), nemělo za následek výrazné ovlivnění farmakokinetiky paklitaxelu.

Současné podávání paklitaxelu (225 mg/m², jednou za tři týdny) a karboplatiny (AUC = 6) se sorafenibem (400 mg dvakrát denně, bez přerušení podávání) mělo za následek 47% zvýšení expozice sorafenibu, 29% zvýšení expozice paklitaxelu a 50% zvýšení expozice 6-OH paklitaxelu. Farmakokinetika karboplatiny nebyla ovlivněna.

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

Kapecitabin

Současné podávání kapecitabinu (750-1050 mg/m² dvakrát denně, den 1-14 každých 21 dnů) a sorafenibu (200 nebo 400 mg dvakrát denně, kontinuální nepřerušované podávání) nemělo za následek žádné významné změny v expozici sorafenibu, expozice kapecitabinu se však zvýšila o 15-50 % a expozice 5-FU se zvýšila o 0-52 %. Klinický význam tohoto malého až mírného zvýšení expozice kapecitabinu a 5-FU při současném podávání se sorafenibem není znám.

Doxorubicin/irinotekan

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

Docetaxel

Společné podání docetaxelu (75 nebo 100 mg/m², podáváný jednou za 21 dní) se sorafenibem (200 mg dvakrát denně nebo 400 mg dvakrát denně, podáváným ode dne 2 do dne 19 v rámci 21denního cyklu, s 3denní přestávkou podávání okolo dne, kdy byl podán docetaxel) mělo za následek zvýšení AUC docetaxelu o 36 - 80 % a zvýšení C_{max} docetaxelu o 16 - 32 %. Při současném podávání sorafenibu a doxetacelu se doporučuje postupovat opatrně (viz bod 4.4).

Kombinace s dalšími látkami

Neomycin

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce

Ženy e fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

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

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

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

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava bolest (včetně úst, břicha, kostí, bolest tumoru a bolest hlavy) horečka	astenie onemocnění podobné chřipce zánět sliznic			
Vyšetření	pokles tělesné hmotnosti zvýšení amyláz zvýšení lipáz	přechodné zvýšení aminotransferáz	přechodné zvýšení alkalické fosfatázy v krvi abnormální INR abnormální hladina protrombinu		

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

Popis některých nežádoucích účinků

Městnavé srdeční selhání

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

Další informace týkající se zvláštních skupin pacientů

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

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

Velmi často bylo zaznamenáno zvýšení lipázy a amylázy. Zvýšení lipázy stupně 3 nebo 4 dle CTCAE (Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky) nastalo u 11 % pacientů ve skupině se sorafenibem ve studii 1 (renální karcinom) a u 9 % pacientů ve studii 3 (hepatocelulární karcinom), oproti tomu ve skupině s placebem bylo toto zvýšení zaznamenáno u 7 % a 9 % pacientů. Vzestup amylázy stupně 3 nebo 4 dle CTCAE byl ve skupině se sorafenibem zjištěn u 1 % pacientů ve studii 1 a u 2 % pacientů ve studii 3, v placebové skupině byl tento vzestup zjištěn u 3 % pacientů v obou skupinách. Klinická pankreatitida byla hlášena u 2 ze 451 pacientů léčených sorafenibem (CTCAE stupeň 4) ve studii 1 a u 1 pacienta z 297 pacientů léčených sorafenibem ve studii 3 (CTCAE stupeň 2), u 1 ze 451 pacientů v placebové skupině (CTCAE stupeň 2) ve studii 1.

Hypofosfatemie byla velmi častým nálezem při laboratorních vyšetřeních ve skupině pacientů se sorafenibem u 45 % pacientů ve studii 1 a u 35 % pacientů ve studii 3, oproti tomu v placebové skupině u 12 % pacientů ve studii 1 a u 11 % pacientů ve studii 3. Hypofosfatemie stupně 3 (1–2 mg/dl) dle CTCAE se vyskytla ve studii 1 u 13 % pacientů léčených sorafenibem a u 3 % pacientů v placebové skupině, ve studii 3 se vyskytla u 11 % pacientů léčených sorafenibem a u 2 % pacientů v placebové skupině. Nebyly hlášeny žádné případy hypofosfatemie stupně 4 (< 1 mg/dl) dle CTCAE

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

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

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

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

Abnormality laboratorních testů u pacientů s DTC (diferencovaný karcinom štítné žlázy) (studie 5)

Hypokalcemie byla hlášena u 35,7 % pacientů léčených sorafenibem ve srovnání s 11,0 % pacientů na placebo. Většina hlášených případů hypokalcemie byla nízkého stupně. Hypokalcemie stupně 3 dle CTCAE se vyskytla u 6,8 % pacientů léčených sorafenibem a u 1,9 % pacientů ve skupině placebové a hypokalcemie stupně 4 dle CTCAE se vyskytla u 3,4 % pacientů léčených sorafenibem a u 1,0 % pacientů ve skupině placebové.

Jiné klinicky významné laboratorní abnormality pozorované ve studii 5 jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Abnormality laboratorních testů hlášené u pacientů s DTC (studie 5) ve dvojité zaslepené fázi studie

Laboratorní parametr, (u % hodnocených vzorků)	Sorafenib n = 207			Placebo n = 209		
	Všechny stupně*	Stupeň 3*	Stupeň 4*	Všechny stupně*	Stupeň 3*	Stupeň 4*
Poruchy krve a lymfatického systému						
Anémie	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocytopenie	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenie	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymfopenie	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Poruchy metabolismu a výživy						
Hypokalemie	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypofosfatemie**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Poruchy jater a žlučových cest						
Zvýšení hladiny bilirubinu	8,7	0	0	4,8	0	0
Zvýšení hladiny ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Zvýšení hladiny AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Vyšetření						
Zvýšení hladiny amylázy	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Zvýšení hladiny lipázy	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

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

** Etiologie hypofosfatemie související se sorafenibem není známa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování sorafenibem není žádná specifická léčba. Nejvyšší dávka sorafenibu, která byla v rámci klinických studií zkoumána, byla 800 mg 2x denně. Nežádoucími účinky, které byly pozorovány při této dávce, byly především průjem a dermatologické nežádoucí účinky. V případě podezření na předávkování má být podávání sorafenibu přerušeno a v případě potřeby se má zahájit podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost

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

Hepatocelulární karcinom

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

Studie byla zastavena poté, kdy hodnota OS (celkové přežití) v plánované interim analýze překročila předem stanovené hranice účinnosti. Tato analýza prokázala statisticky signifikantně lepší výsledky celkového přežití při léčbě sorafenibem v porovnání s placebem (HR: 0,69; p = 0,00058, viz tabulka 3).

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

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

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

CI = interval spolehlivosti, HR = poměr rizik (sorafenib oproti placebu)

* statisticky signifikantní, protože p-hodnota leží pod předem stanovenou hranicí statistické významnosti dle O'Brien Fleminga, jejíž hodnota je 0,0077.

** nezávislé radiologické hodnocení

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

Dle předem stanovených stratifikačních faktorů (výkonnostní stav dle ECOG škály, přítomnost nebo nepřítomnost makroskopické vaskulární invaze a/nebo extrahepatální šíření tumoru) byl poměr rizik ve studii 3 i 4 setrvale příznivější při podávání sorafenibu než při podávání placeba. Explorativní

analýzy zkoumaných podskupin naznačily, že pacienti, u kterých byly na začátku studie přítomny vzdálené metastázy, vykazovali méně výrazný léčebný účinek.

Renální karcinom

Bezpečnost a účinnost sorafenibu při léčbě pokročilého karcinomu ledvin byla studována v rámci dvou klinických studií:

Studie I (studie 11213) byla fáze III, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s 903 pacienty. Do studie byli zahrnuti pouze pacienti s renálním karcinomem z jasných buněk a nízkým nebo středním rizikem MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití a přežití bez progresu (PFS, progression-free survival).

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

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

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

Prodloužení intervalu QT

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po podání tablet sorafenibu je průměrná relativní biologická dostupnost 38–49 % v porovnání s perorálním roztokem. Absolutní biologická dostupnost není známa. Po perorálním podání sorafenibu je maximální plasmatické koncentrace dosaženo přibližně za 3 hodiny. Když byl sorafenib podán společně s velmi tučným jídlem, jeho absorpce se snížila o 30 % ve srovnání s absorpcí při podání nalačno.

Po překročení dávky 400 mg dvakrát denně průměrná C_{max} a AUC narůstají pomaleji než přímou úměrou. *In vitro* se sorafenib váže na lidské proteiny z 99,5 %.

Opakované dávkování sorafenibu po dobu 7 dní vedlo k 2,5-7násobné akumulaci ve srovnání s podáním jedné dávky. Ustáleného stavu koncentrací sorafenibu je dosaženo během 7 dní, přičemž poměr mezi vrcholovou a údolní průměrnou koncentrací (peak-to-through ratio) je nižší než 2.

Ustálené koncentrace sorafenibu podávaného v dávce 400 mg dvakrát denně byly hodnoceny u pacientů s DTC, RCC a HCC. Nejvyšší průměrná koncentrace byla pozorována u pacientů s DTC (přibližně dvakrát vyšší než u pacientů s RCC a HCC), ačkoli variabilita byla vysoká pro všechny typy nádorů. Důvod zvýšené koncentrace u pacientů s DTC není znám.

Biotransformace a eliminace

Poločas eliminace sorafenibu je přibližně 25 - 48 hodin. Sorafenib je metabolizován primárně v játrech, kde podléhá oxidační přeměně pomocí CYP3A4, stejně jako glukuronidaci prostřednictvím UGT1A9. Konjugáty sorafenibu mohou být štěpeny v gastrointestinálním traktu glukuronidázovou aktivitou bakterií, dovolující reabsorpci nekonjugované léčivé látky. Ukázalo se, že současné podávání neomycinu s tímto procesem interferuje a že dochází ke snížení průměrné biologické dostupnosti sorafenibu o 54 %.

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

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

Farmakokinetika u zvláštních populací

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

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající farmakokinetiku sorafenibu u pediatrických pacientů.

Rasy

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický bezpečnostní profil sorafenibu byl hodnocen u myši, potkanů, psů a králíků. Studie zaměřená na vznik toxicity po opakovaném podávání odhalila změny (degenerativní a regenerační) na mnoha orgánech při expozici nižší, než je očekávaná klinická expozice (založeno na porovnání AUC).

Po opakovaném dávkování byly u mladých a rostoucích psů pozorovány změny na kostech a zubech při expozicích nižších, než je klinická expozice. Změny spočívaly v nepravidelném ztluštění femorálních růstových plotének, v hypocelularitě kostní dřevě přiléhající ke změněným růstovým ploténkám a ve změnách složení dentinu. Podobné účinky nebyly u dospělých psů indukovány.

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

sodná sůl kroskarmelózy
mikrokrytalická celulóza
hypromelóza
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

hypromelóza (E 464)
makrogol (E 1521)
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforované jednodávkové Al/Al blistry v balení o velikosti 112 x 1 potahovaná tableta v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1696/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 09. listopadu 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sorafenib Accord 200 mg potahované tablety

sorafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna tableta obsahuje 200 mg sorafenibu (ve formě sorafenib-tosilátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

112 x 1 tableta

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/22/1696/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Sorafenib Accord #200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sorafenib Accord 200 mg tablety

sorafenib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

PO
ÚT
ST
ČT
PÁ
SO
NE

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sorafenib Accord 200 mg potahované tablety sorafenib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sorafenib Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sorafenib Accord užívat
3. Jak se přípravek Sorafenib Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sorafenib Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sorafenib Accord a k čemu se používá

Přípravek Sorafenib Accord je určen k léčbě zhoubného nádoru jater (hepatocelulárního karcinomu). Přípravek Sorafenib Accord se používá také k léčbě zhoubného nádoru ledvin v pokročilém stadiu (pokročilý renální karcinom), pokud se standardní terapií nepodařilo Vaši nemoc zastavit nebo tato léčba není vhodná.

Sorafenib Accord se také nazývá *multikinázový inhibitor*. Jeho účinek spočívá v tom, že snižuje rychlost růstu rakovinných buněk a v přerušuje cévního zásobení, které umožňuje jejich růst.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sorafenib Accord užívat

Neužívejte přípravek Sorafenib Accord:

- **Jestliže jste alergický(á)** na sorafenib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Než začnete přípravek Sorafenib Accord užívat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při použití přípravku Sorafenib Accord je zapotřebí

- **Jestliže se u Vás objeví kožní problémy.** Přípravek Sorafenib Accord může zapříčinit vznik vyrážky a kožních reakcí, obzvláště na dlaních a chodidlech. To může obvykle léčit Váš lékař. Jestliže ne, lékař může léčbu přerušit nebo úplně ukončit.
- **Jestliže máte vysoký krevní tlak.** Přípravek Sorafenib Accord může zvyšovat krevní tlak. Lékař Vám bude obvykle krevní tlak měřit a může Vám předepsat léčivé přípravky k jeho snížení.
- **Pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma** (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) **nebo trhlínu ve stěně cévy.**
- **Jestliže máte diabetes (cukrovku).** U diabetických pacientů má být pravidelně kontrolována hladina cukru v krvi, aby se zjistilo, zda je třeba upravit dávku léku na cukrovku, aby se snížilo riziko nízké hladiny cukru v krvi.

- **Jestliže se u Vás vyskytne krvácení, nebo užíváte warfarin nebo fenpropakumon.** Léčba přípravkem Sorafenib Accord může zvýšit riziko krvácení. Jestliže užíváte warfarin nebo fenpropakumon, což jsou léčivé přípravky, které ředí krev, aby se předešlo tvorbě krevních sraženin, riziko krvácení se může zvyšovat.
- **Jestliže se u Vás vyskytne bolest na hrudi nebo problémy se srdcem.** Lékař se může rozhodnout, že Vaši léčbu přeruší nebo ji úplně ukončí.
- **Jestliže máte onemocnění srdce,** jako například abnormální elektrické signály, zvané „prodloužení intervalu QT“.
- **Jestliže se chystáte podstoupit operaci, nebo jste ji nedávno podstoupil(a).** Přípravek Sorafenib Accord může ovlivnit průběh hojení ran. V případě, že se chystáte podstoupit operaci, bude Vám obvykle léčba přípravkem Sorafenib Accord přerušena. Lékař rozhodne o tom, kdy bude Vaše léčba přípravkem Sorafenib Accord opět zahájena.
- **Jestliže užíváte irinotekan nebo dostáváte docetaxel, které se také používají k léčbě zhoubných nádorů.** Přípravek Sorafenib Accord může zvýšit účinek a obzvláště nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků.
- **Jestliže užíváte neomycin nebo jiná antibiotika.** Účinek přípravku Sorafenib Accord může být snížen.
- **Jestliže máte těžkou poruchu funkce jater.** Pokud budete užívat tento léčivý přípravek, můžete mít vážnější nežádoucí účinky.
- **Jestliže máte poruchu funkce ledvin.** Lékař bude sledovat rovnováhu tekutin a elektrolytů.
- **Plodnost.** Přípravek Sorafenib Accord může snížit plodnost jak u mužů, tak i u žen. Pokud se Vás to týká, zeptejte se lékaře.
- **Proděravění stěny střeva (gastrointestinální perforace)** se může vyskytnout během léčby (viz bod 4: Možné nežádoucí účinky). V tomto případě lékař léčbu přeruší.
- **Pokud máte zhoubný nádor štítné žlázy,** bude Vám lékař sledovat hladiny vápníku a hormonů štítné žlázy v krvi.
- **Jestliže se u Vás objeví následující příznaky, neprodleně se obraťte na svého lékaře, protože se může jednat o život ohrožující stav:** pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče, epileptické záchvaty, zakalená moč a únava. Tyto příznaky mohou být způsobeny skupinou metabolických komplikací, které se mohou objevit během léčby nádorového onemocnění a které jsou způsobeny produkty rozkladu umírajících nádorových buněk (syndrom nádorového rozpadu) a mohou vést ke změnám funkce ledvin a k akutnímu selhání ledvin (viz také bod 4: Možné nežádoucí účinky).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, informujte svého lékaře. Můžete potřebovat další léčbu, nebo lékař může rozhodnout, že změní dávkování přípravku Sorafenib Accord nebo léčbu zcela ukončí (viz také bod 4: Možné nežádoucí účinky).

Děti a dospívající

U dětí a dospívajících nebyl sorafenib doposud hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Sorafenib Accord

Některé léky mohou mít vliv na přípravek Sorafenib Accord, nebo jím mohou být ovlivňovány. Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat:

- Rifampicin, neomycin nebo jiné přípravky k léčbě infekcí (**antibiotika**)
- Třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek k léčbě **deprese**
- Fenytoin, karbamazepin nebo fenobarbital, užívané k léčbě **epilepsie** nebo jiných stavů
- Dexamethason, **kortikosteroid** užívaný k různým účelům
- Warfarin nebo fenpropakumon, antikoagulancia (snížující srážení krve), užívaná jako **prevence tvorby krevních sraženin**
- Doxorubicin, kapecitabin, docetaxel, paklitaxel a irinotekan užívané k **léčbě zhoubných nádorů**
- Digoxin, užívaný k léčbě lehkého nebo středně těžkého **srdečního selhání**

Těhotenství a kojení

Vyvarujte se otěhotnění, jste-li léčena přípravkem Sorafenib Accord. Pokud můžete otěhotnět, používejte během léčby vhodnou antikoncepci. Jestliže v průběhu léčby přípravkem Sorafenib Accord otěhotníte, okamžitě o tom informujte svého lékaře, který rozhodne, jestli se s léčbou bude pokračovat.

V průběhu léčby přípravkem Sorafenib Accord nesmíte kojít, protože tento léčivý přípravek může narušit růst a vývoj Vašeho dítěte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není známo, že by přípravek Sorafenib Accord měl vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sorafenib Accord obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Sorafenib Accord užívá

Doporučená dávka přípravku Sorafenib Accord u dospělých jsou 2 tablety po 200 mg dvakrát denně.

To odpovídá celkové denní dávce 800 mg nebo 4 tabletám denně.

Tablety přípravku Sorafenib Accord se polykají a zapíjejí sklenicí vody, buď nalačno, nebo s netučným případně mírně tučným jídlem. Neužívejte tyto tablety společně s tučným jídlem, protože to může snížit účinnost přípravku Sorafenib Accord. Pokud chcete jíst velmi tučné jídlo, vezměte si tablety nejméně jednu hodinu před nebo dvě hodiny po jídle. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Je důležité užívat tento přípravek každý den ve stejnou dobu, protože tak se ustálí jeho hladina v krevním oběhu.

Obvykle budete tento přípravek užívat tak dlouho, dokud to bude pro Vás přínosné, a nebudete mít nepříjemné nežádoucí účinky.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sorafenib Accord, než jste měl(a)

Informujte okamžitě svého lékaře, pokud jste (nebo někdo jiný) užil(a) více tablet, než Vám bylo předepsáno. Pokud užijete příliš mnoho přípravku Sorafenib Accord, může to zvýšit pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků nebo budou závažnější, zejména průjem a kožní reakce. Lékař Vám může říct, abyste tento přípravek přestal(a) užívat.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sorafenib Accord

Jestliže jste si zapomněl(a) vzít dávku, vezměte si ji ihned, jakmile si vzpomenete. Jestliže se však blíží čas pro další dávku, opomenutou dávku vynechte a pokračujte v normálním dávkování. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tento léčivý přípravek také může ovlivnit výsledky některých krevních testů.

Velmi časté nežádoucí účinky: (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- průjem
- nevolnost (pocit na zvracení)
- pocit slabosti nebo únava
- bolest (včetně bolesti úst, břicha, hlavy, kostí, nádorové bolesti)
- ztráta vlasů (*alopecie*)
- zarudlé nebo bolestivé dlaně a chodidla (*kožní reakce rukou a nohou*)
- svědění nebo vyrážka
- zvracení
- krvácení (včetně krvácení do mozku, ve střevní stěně a dýchacích cestách)
- vysoký krevní tlak nebo jeho zvýšení (*hypertenze*)
- infekce
- ztráta chuti k jídlu (*anorexie*)
- zácpa
- bolest kloubů (*artralgie*)
- horečka
- úbytek tělesné hmotnosti
- suchá kůže

Časté nežádoucí účinky: (mohou postihovat až 1 z 10 osob)

- onemocnění podobné chřipce
- zažívací potíže (*dyspepsie*)
- obtížné polykání (*dysfagie*)
- zánět nebo sucho v ústech, bolest jazyka (*stomatitida a zánět sliznic*)
- nízká hladina vápníku v krvi (*hypokalcemie*)
- nízká hladina draslíku v krvi (*hypokalemie*)
- nízká hladina cukru v krvi (*hypoglykemie*)
- bolest svalů (*myalgie*)
- porucha citlivosti prstů rukou a nohou, zahrnující brnění nebo znecitlivění (*periferní senzorická neuropatie*)
- deprese
- problémy s erekcí (*impotence*)
- změna hlasu (*dysfonie*)
- akné
- zanícená, suchá nebo šupinatá odlupující se kůže (*dermatitida, olupování kůže*)
- srdeční selhání
- srdeční příhoda (*infarkt myokardu*) nebo bolest na hrudi
- ušní šelest (zvonivý zvuk v uších)
- selhání funkce ledvin
- abnormálně vysoké hladiny bílkoviny v moči (*proteinurie*)
- celková slabost nebo ztráta síly (*astenie*)
- snížení počtu bílých krvinek (*leukopenie a neutropenie*)
- snížení počtu červených krvinek (*anémie*)
- nízký počet krevních destiček v krvi (*trombocytopenie*)
- zánět vlasových míšků (váčků) (*folikulitida*)
- snížená činnost štítné žlázy (*hypotyreóza*)
- nízká hladina sodíku v krvi (*hyponatremie*)
- porucha vnímání chuti (*dysgeuzie*)
- zarudlý obličej a často další plochy kůže (*návaly*)
- rýma (výtok z nosu)
- pálení žáhy (*refluxní onemocnění žaludku a jícnu*)
- nádorové onemocnění kůže (*keratoakantom/karcinom kůže z dlaždicových buněk*)
- ztluštění vnější vrstvy kůže (*hyperkeratóza*)
- náhlá, mimovolní kontrakce svalu (*svalová křeč*)

Méně časté nežádoucí účinky: (mohou postihovat až 1 ze 100 osob)

- zánět žaludeční sliznice (*gastritida*)
- bolest břicha způsobená zánětem slinivky břišní, zánětem žlučníku a/nebo žlučvodů
- zežloutnutí kůže nebo očí (*žloutenka*), způsobené vysokou hladinou žlučových barviv (*hyperbilirubinemie*)
- reakce podobné alergii (zahrnující kožní reakce a kopřivku)
- dehydratace (nedostatek tekutin)
- zvětšení prsů (*gynekomastie*)
- dýchací obtíže (*plicní onemocnění*)
- ekzém
- zvýšená činnost štítné žlázy (*hypertyreóza*)
- onemocnění charakterizované různými kožními projevy (*erythema multiforme*)
- nezvykle vysoký krevní tlak
- proděravění střevní stěny (*gastrointestinální perforace*)
- vratný otok zadní části mozku, který může být spojený s bolestí hlavy, změnou vědomí, epileptickými záchvaty a zrakovými příznaky, včetně ztráty zraku (*zadní reverzibilní leukoencefalopatie*)
- náhlá, závažná alergická reakce (*anafylaktická reakce*)

Vzácné nežádoucí účinky: (mohou postihovat až 1 z 1000 osob)

- alergická reakce s otokem kůže (např. obličeje, jazyka), který může způsobit obtíže s dýcháním nebo polykáním (*angioedém*)
- abnormální srdeční rytmus (*prodloužení QT intervalu*)
- zánět jater, který může vyvolat pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha a žloutenku (*léky vyvolaná hepatitida*)
- může se vyskytnout vyrážka připomínající spálení od slunce na kůži, která byla předtím ozařována (*znovu vyvolaná radiační dermatitida*), a tato vyrážka může být závažná
- závažné reakce kůže a/nebo sliznic, které mohou zahrnovat bolestivé puchýře a horečku, včetně rozsáhlého odlupování kůže (*Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza*)
- abnormální rozpad svalů, který může vést k problémům s ledvinami (*rhabdomyolýza*)
- poškození ledvin, které vede ke ztrátě velkého množství bílkovin (*nefrotický syndrom*)
- zánět vlásečnic v kůži, který může mít za následek vyrážku (*leukocytoklastická vaskulitida*)

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

- porucha funkce mozku, která může být spojena např. s ospalostí, změnami chování nebo zmateností (*encefalopatie*)
- rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhлина ve stěně cévy (*aneurysmata a arteriální disekce*)
- pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče, epileptické záchvaty, zakalení moči a únava (*syndrom nádorového rozpadu*) (viz bod 2).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sorafenib Accord uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a každém blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sorafenib Accord obsahuje

- **Léčivou** látkou je sorafenib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg sorafenibu (jako sorafenib-tosilátu).
- **Dalšími** složkami jsou:

Jádro tablety: sodná sůl kroskarmelózy, mikrokrytalická celulóza, hypromelóza, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát. Viz bod 2 „Sorafenib Accord obsahuje sodík.“

Potahová vrstva tablety: hypromelóza (E 464), makrogol (E 1521), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172)

Jak přípravek Sorafenib Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Sorafenib Accord 200 mg potahované tablety jsou červené kulaté bikonvexní tablety se zkosenými hranami o průměru 12,0 mm s vyraženým „H1“ na jedné straně a na druhé straně bez označení.

Perforované jednodávkové Al/Al blistry v balení o velikosti 112 x 1 potahovaná tableta v krabičce.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Estate
Paola PLA 3000
Malta

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Accord Healthcare S.L.U.

Tel: +34 93 301 00 64

Řecko

Win Medica Pharmaceutical S.A.

Tel: +30 210 7488 821

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.