# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZESOREN 200 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir film kaplı tablet:

**Etkin madde:**

Sorafenib ..... 200 mg (274,09 mg sorafenib tosilat olarak)

**Yardımcı maddeler:**

Kroskarmeloz sodyum ..... 36,4 mg

Sodyum lauril sülfat ..... 1,7 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Kahverengimsi pembe, yuvarlak, bikonveks, 10 mm çaplı, film kaplı tablet

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ZESOREN

- Metastatik renal hücreli karsinoma (mRHK) tedavisinde interferon alfa ve/veya interlökin-2 ile yanıt alınamadığı veya bu tip tedavilerin yan etki nedeniyle uygun olmadığı durumlarda kullanılması için endikedir.

- Hazırlanacak raporda lokal tedavi yöntemlerinin uygun olmadığı ve fonksiyonel karaciğer rezervinin Child Pugh A evresinde olduğu klinik ve laboratuvar bulgularıyla belirtilen, lokal ileri ve metastatik hepatoselüler kanserli olguların tedavisinde endikedir.

- Daha önce VEGF-TKİ gibi hedefe yönelik bir tedavi almamış cerrahi ve radyoterapi gibi lokal tedavilere uygun olmayan veya bu tedaviler sonrası progresyon gösteren, son 14 ay içerisinde RECIST kriterlerine göre progresyon göstermiş radyoaktif iyot tedavisine dirençli lokal relaps veya metastatik diferansiye tiroid kanserlerinde monoterapi olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Progresyon sonrası kombinasyon veya monoterapi olarak kullanılamaz.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Erişkinler:**

**Pozoloji**

Önerilen ZESOREN dozu günde toplam 800 mg'dır.

**Uygulama sıklığı ve süresi**

Önerilen toplam günlük ZESOREN dozu, günde iki kez 400 mg (2 x 2 tablet) tablet şeklinde alınır.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Tedavi, hasta artık tedaviden daha fazla klinik yarar göremeyince veya kabul edilemez ölçüde yan etki ortaya çıkıncaya kadar sürdürülmelidir.

**Uygulama şekli:**
Antikanser tedavide deneyimli bir hekim kontrolünde kullanılmalıdır.
ZESOREN oral uygulama içindir ve bir bardak su ile yutulmalıdır. Tabletler aç karına ya da düşük veya orta yağlı bir öğün ile birlikte alınabilir. Tabletler yüksek yağlı bir öğünle alınacaksa, yemekten en az 1 saat önce veya yemekten 2 saat sonra alınmalıdır.

Doz titrasyonu, doz ayarlaması, özel izleme önerileri:
Hepatoselüler Karsinoma (HSK) ve ilerlemiş Renal Hücreli Karsinomada (RHK) Doz Azaltımı

Kuşkulu advers ilaç reaksiyonlarının tedavisinde, sorafenib tedavisinin geçici olarak durdurulması ve/veya dozun azaltılması gerekli olabilir.

HSK ve ilerlemiş RHK tedavisinde doz azaltımı gerekli olduğunda, sorafenib dozu günde bir kez 400 mg'a (1 x 2 tablet) azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Deri toksisitesi durumunda önerilen doz modifikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1: HSK ve RHK ile Deri Toksisitesi Durumunda Önerilen Doz Modifikasyonları**

| **Derece** | **Ortaya çıkış** | **ZESOREN doz modifikasyonu** |
|---|---|---|
| Derece 1: El veya ayaklarda hastanın normal aktivitelerini etkilemeyen uyuşma, disestezi, parestezi, karıncalanma, ağrısız rahatsızlık | Herhangi bir zaman | Derhal destekleyici önlemler alınır ve ZESOREN tedavisine devam edilir. |
| Derece 2: El veya ayaklarda hastanın normal aktivitelerini etkileyen ağrılı eritem ve şişme ve/veya rahatsızlık | İlk olay | Derhal destekleyici önlemler alınır ve ZESOREN dozu 28 gün süre ile günde 400 mg'a düşürülür.<br>Doz azaltımından sonra toksisite derece 0-1'e gerilerse, 28 gün sonra sorafenib dozu artırılarak tam doza geçilir.<br>Doz azaltımına karşın toksisite derece 0-1'e gerilemezse, en az 7 gün süreyle, toksisite derece 0-1'e dönünceye kadar ZESOREN tedavisine ara verilir.<br>Aradan sonra tedaviye yeniden başlarken, ZESOREN 28 gün süreyle günde bir kez 400 mg'lık azaltılmış doz şeklinde uygulanır.<br>Doz azaltımıyla toksisite derece 0-1'de tutulabilirse, 28 gün sonra ZESOREN dozu artırılarak tam doza geçilir. |



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

| | | |
|---|---|---|
| | 7 gün içinde iyileşme yoksa veya 2. veya 3. oluşum | Toksisite Derece 0-1'e gerileyene dek ZESOREN tedavisine ara verin.<br>Tedaviye yeniden başlarken, ZESOREN dozunu bir doz düzeyi azaltın (günde 400 mg veya iki günde bir 400 mg). |
| | Dördüncü kez | ZESOREN tedavisini sonlandırın. |
| Derece 3: El veya ayaklarda hastanın çalışmasını ve günlük aktivitelerini gerçekleştirmesini engelleyen nemli deskuamasyon, ülserasyon, kabarma veya şiddetli ağrı veya şiddetli rahatsızlık | İlk olay | Derhal destekleyici önlemler alınır ve en az 7 gün süreyle, toksisite derece 0-1'e gerileyinceye kadar ZESOREN tedavisine ara verilir.<br>Aradan sonra tedaviye yeniden başlarken, ZESOREN 28 gün süreyle günde bir kez 400 mg'lık azaltılmış doz şeklinde uygulanır.<br>Doz azaltımıyla toksisite derece 0-1'de tutulabilirse, 28 gün sonra ZESOREN dozu artırılarak tam doza geçilir. |
| | İkinci kez | İlk ortaya çıkıştaki gibi davranılır, ancak ZESOREN tedavisi yeniden başlatıldıktan sonra, sürekli olarak azaltılmış günlük 400 mg dozu uygulanır. |
| | Üçüncü kez | ZESOREN tedavisini sonlandırın. |

Diferansiye Tiroid Karsinomada (DTK) Doz Azaltımı
Kuşkulu advers ilaç reaksiyonlarının tedavisinde, sorafenib tedavisinin geçici olarak durdurulması ve/veya dozun azaltılması gerekli olabilir.

DTK tedavisinde doz azaltımı gerekli olduğunda, sorafenib dozu bölünmüş dozlar şeklinde günlük 600 mg'a (12 saat arayla bir seferde 200 mg'lık iki tablet ve diğer seferde 200 mg'lık bir tablet olacak şekilde günde toplam 3 tablet) azaltılmalıdır.

Ek doz azaltımı gerekli olursa, sorafenib dozu günde iki kez 200 mg'lık bir tablete, ardından günde bir kez 200 mg'lık bir tablete indirilebilir. Hematolojik olmayan advers reaksiyonların iyileşmesinden sonra, sorafenib dozu artırılabilir.

**Tablo 2: Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Önerilen Doz Azaltımı Düzeyleri**

| **Doz düzeyi** | **ZESOREN dozu** | |
|---|---|---|
| 0 | 800 mg günlük doz | (günde iki kez 400 mg, günde iki kez 2 tablet) |
| -1 | 600 mg günlük doz | (12 saat arayla 400 mg ve 200 mg, 12 saat arayla 2 tablet ve 1 tablet -herhangi bir doz önce alınabilir) |
| -2 | 400 mg günlük doz | (günde iki kez 200 mg, günde iki kez 1 tablet) |
| -3 | 200 mg günlük doz | (günde bir kez bir 200 mg, günde bir kez 1 tablet) |



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

**Tablo 3: Diferansiye Tiroid Kanserli Hastalarda Deri Toksisitesi Durumunda Önerilen Doz Modifikasyonları**

| Derece | Ortaya çıkış | ZESOREN doz modifikasyonu* |
|---|---|---|
| Derece 1 | Herhangi bir zaman | Derhal destekleyici önlemler alınır ve ZESOREN tedavisine devam edilir. |
| Derece 2 | İlk olay | Derhal destekleyici önlemler alınır ve ZESOREN dozu günde 600 mg'a düşürülür (12 saat arayla 400 mg ve 200 mg).<br>Eğer 7 gün içinde iyileşme görülmezse, tablonun devamını inceleyiniz. |
| | 7 gün içinde iyileşmezse veya ikinci kez ortaya çıkarsa | Derece 0-1'e gerileyinceye kadar, ZESOREN'e ara verilir.<br>ZESOREN yeniden başlatılırken, doz bir doz düzeyi azaltılır. |
| | Üçüncü kez | Derece 0-1'e gerileyinceye kadar, ZESOREN'e ara verilir.<br>ZESOREN yeniden başlatılırken, doz iki doz düzeyi azaltılır. |
| | Dördüncü kez | ZESOREN tedavisi tamamen sonlandırılır. |
| Derece 3 | İlk olay | Derece 0-1'e gerileyinceye kadar, ZESOREN'e ara verilir.<br>ZESOREN yeniden başlatılırken, doz bir doz düzeyi azaltılır. |
| | İkinci kez | Derece 0-1'e gerileyinceye kadar, ZESOREN'e ara verilir.<br>ZESOREN yeniden başlatılırken, doz iki doz düzeyi azaltılır. |
| | Üçüncü kez | ZESOREN tedavisi tamamen sonlandırılır. |

* Derece 2 veya 3 deri toksisitesi için doz azaltımı gereken hastalarda, azaltılmış ZESOREN dozu ile en az 28 gün tedaviden sonra deri toksisitesi Derece 0-1'e gerilerse, ZESOREN dozu artırılabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
**Böbrek/karaciğer yetmezliği:**
Hafif, orta dereceli ya da diyaliz gerektirmeyen şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Sorafenib diyalize girmekte olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek fonksiyon bozukluğu riski olan hastalarda sıvı dengesinin ve elektrolitlerin izlenmesi önerilir.

Child-Pugh A veya B karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Sorafenib, Child-Pugh C karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**
Sorafenibin çocuklardaki ve 18 yaş altındaki adölesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

**Geriyatrik popülasyon:**
Yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) doz ayarlaması gerekli değildir.

**Diğer:**
Hastanın cinsiyeti ya da vücut ağırlığı temelinde doz ayarlaması gerekli değildir.

**4.3. Kontrendikasyonlar**
ZESOREN, sorafenibe ya da ZESOREN'in diğer bileşenlerinden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı şiddetli aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**
Anevrizmalar ve arter diseksiyonları
VEGF yolak inhibitörlerinin, hipertansiyonu olan veya olmayan hastalarda kullanılması, anevrizmalar ve/veya arter diseksiyonları oluşumunu kolaylaştırabilir. ZESOREN başlamadan önce hipertansiyon veya anevrizma öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda bu risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Dermatolojik toksisiteler
El-ayak deri reaksiyonu (palmar-plantar eritrodisestezi) ve döküntü sorafenibe bağlı en yaygın advers ilaç reaksiyonlarını temsil etmektedir. Döküntü ve el-ayak deri reaksiyonu sıklıkla CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) derece 1 ve 2'dir ve genel olarak sorafenib tedavisinin ilk altı haftası içinde ortaya çıkmaktadır.

Dermatolojik toksisitelerin tedavisinde semptomatik iyileşme amaçlı topikal tedaviler, tedavinin geçici olarak durdurulması ve/veya sorafenib doz modifikasyonu ya da şiddetli veya ısrarlı durumlarda sorafenib tedavisine tamamen son verilmesi gibi yöntemler uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Hipertansiyon riski
Sorafenib tedavisi alan hastalarda hipertansiyon insidansında artış gözlenmiştir.
ZESOREN uygulanan ilk 6 hafta boyunca kan basıncı haftalık olarak takip edilmelidir. Bu süreden sonra, kan basıncı izlenmeli ve hipertansiyon, gerekirse, standart tıbbi uygulama doğrultusunda tedavi edilmelidir. HSK çalışmasında, hipertansiyon sorafenib ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %9,4'ünde ve plasebo ile tedavi edilen gruptaki hastaların %4,3'ünde bildirilmiştir. RHK Çalışması 1'de, hipertansiyon sorafenib ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %16,9'unda ve plasebo ile tedavi edilen gruptaki hastaların %1,8'inde bildirilmiştir. DTK çalışmasında, hipertansiyon sorafenib ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %40,6'sında ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %12,4'ünde bildirilmiştir. Hipertansiyon sıklıkla hafif ile orta derecelidir, tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve standart antihipertansif rejimlerle tedavi edilebilir niteliktedir. Kan basıncı düzenli olarak izlenmeli ve gerekli olduğunda standart tıbbi uygulama doğrultusunda tedavi edilmelidir. Uygun ve yeterli bir antihipertansif tedaviye karşın şiddetli ya da ısrarlı hipertansiyon veya hipertansif kriz olgularında, sorafenibin tamamen kesilmesi gündeme getirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). HSK çalışmasında sorafenib ile



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

tedavi edilen 297 hastadan 1'inde, RHK Çalışması 1'de sorafenib ile tedavi edilen 451 hastadan 1'inde ve DTK çalışmasında sorafenib ile tedavi edilen 207 hastadan 1'inde hipertansiyon nedeniyle tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekmiştir.

Hipoglisemi
Sorafenib tedavisi sırasında, klinik açıdan semptomatik ve bilinç kaybı nedeniyle hastaneye yatış gerektiren bazı olgular dahil olmak üzere, kan glukoz değerinde azalmalar bildirilmiştir. Semptomatik hipoglisemi geliştiği takdirde, sorafenib geçici olarak kesilmelidir. Diyabetik hastalardaki anti-diyabetik tıbbi ürün dozajının ayarlanmasının gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesi için kan glukoz düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Hemoraji riski
Sorafenib uygulamasını takiben kanama riskinde artış ortaya çıkabilir. Şiddetli kanama olaylarının insidansı seyrektir. HSK çalışmasında, nedensellikten bağımsız olarak aşırı kanama belirgin olarak izlenmemiş ve özofagus varislerinde kanama oranı sorafenib ile tedavi edilen hastalarda %2,4 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %4 olarak kaydedilmiştir. Herhangi bir bölgede ölümle sonuçlanan kanama, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %2,4'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %4'ünde bildirilmiştir. RHK çalışma 1'de, nedensellikten bağımsız olarak kanama sorafenib ile tedavi edilen gruptaki hastaların %15,3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen gruptaki hastaların %8,2'sinde bildirilmiştir. CTCAE Derece 3 ve 4 kanama, sorafenib ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %2 ve %0 olarak kaydedilirken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %1,3 ve %0,2 olarak bildirilmiştir. RHK çalışmasında her tedavi grubunda bir ölümcül hemoraji gerçekleşmiştir. DTK çalışmasında, kanama sorafenib ile tedavi edilen hastaların %17,4'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %9,6'sında bildirilmiş ancak CTCAE Derece 3 kanama insidansı sorafenib ile tedavi edilen hastalarda %1 ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda %1,4 olmuştur. Derece 4 kanama hiç bildirilmezken, plasebo edilen bir hastada ölümcül hemoraji meydana gelmiştir. Eğer herhangi bir kanama olayı tıbbi girişim gerektirirse sorafenib tedavisinin tamamen kesilmesi gündeme getirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Potansiyel kanama riski nedeniyle diferansiye tiroid kanserli hastalarda sorafenib uygulanmadan önce trakeal, bronşiyal ve özefageal infiltrasyon lokalize terapi ile tedavi edilmelidir.

Varfarin
Sorafenib tedavisinde iken varfarin alan bazı hastalarda, yaygın olmayan kanama olayları ya da Uluslararası Normalize Oran (INR) değerlerinde yükselmeler bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak varfarin almakta olan hastalar, protrombin zamanında uzama, INR ve klinik kanama epizodları için düzenli şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Yara iyileşmesi komplikasyonları
Sorafenibin yara iyileşmesi üzerindeki etkisi konusunda randomize bir çalışma yürütülmemiştir. Majör cerrahi girişim geçirecek hastalarda bir önlem olarak sorafenib tedavisinin geçici olarak durdurulması önerilir. Majör cerrahi girişim sonrasında tedaviye yeniden başlama zamanı konusundaki klinik deneyim kısıtlıdır. Bu nedenle, majör cerrahi



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

girişim sonrasında sorafenib tedavisine tekrar başlama kararı yara iyileşmesinin yeterliliğine yönelik klinik yargıya dayandırılmalıdır.
Yaşlı popülasyon
Böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir. Böbrek fonksiyonunun izlenmesi düşünülmelidir.

QT aralığının uzaması
Sorafenibin ventriküler aritmiler açısından riskin artmasına neden olabilecek bir durum olan QT/QTc aralığını uzattığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda ZESOREN kullanımından kaçınınız. Sorafenib, yüksek kümülatif dozda antrasiklin tedavisi gören, bazı antiaritmik ilaçları veya QT uzamasına neden olan diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalar gibi QTc uzaması olan veya gelişebilecek hastalar ile hipokalemi, hipokalsemi veya hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda ZESOREN kullanımı sırasında elektrokardiyogram ve elektrolit ölçümü (magnezyum, kalsiyum, potasyum) ile periyodik izlem göz önünde bulundurulmalıdır.
QTc aralığı 500 milisaniyenin üzerinde olduğu veya başlangıca göre 60 milisaniye veya üzeri artış gösterdiği takdirde ZESOREN kullanımı durdurulmalıdır.

Kardiyak iskemi ve/veya enfarktüs
Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada (çalışma 1, bkz. Bölüm 5.1), tedaviye bağlı kardiyak iskemi/enfarktüs olayları sorafenib grubunda (%4,9), plasebo grubuna (%0,4) kıyasla daha yüksektir. Çalışma 3'te (bkz. Bölüm 5.1), tedaviye bağlı kardiyak iskemi/enfarktüs olaylarının insidansı sorafenib grubunda %2,7 iken, plasebo grubunda %1,3'tür. Stabil olmayan koroner arter hastalığı öyküsü olan ya da yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçiren hastalar bu çalışmanın dışında bırakılmıştır. Kardiyak iskemi ve/veya enfarktüs geçiren hastalarda sorafenibe geçici olarak ya da tamamen son verilmesi gündeme getirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8, Bölüm 5.1).

Gastrointestinal perforasyon
Gastrointestinal perforasyon, sorafenib almakta olan hastalarda seyrek görülen bir advers olaydır. Hastaların %1'inden daha azında bildirilmiştir. Olguların bazılarında bu durum, görünür bir intraabdominal tümör ile ilişkilendirilememiştir. Gastrointestinal perforasyon durumunda sorafenib tedavisine son verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Tümör lizis sendromu (TLS)
Sorafenib ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası gözetimde bazıları ölümcül olan Tümör lizis sendromu (TLS) vakaları bildirilmiştir. TLS için risk faktörleri arasında yüksek tümör yükü, önceden var olan kronik böbrek yetmezliği, oligüri, dehidratasyon, hipotansiyon ve asidik idrar bulunur. Klinik olarak tespit edildiğinde, bu hastalar yakından izlenmeli, derhal tedavi edilmeli ve profilaktik hidrasyon düşünülmelidir.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Karaciğer yetmezliği
Child-Pugh C (şiddetli) karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır. Sorafenib başlıca karaciğer yoluyla elimine edildiği için şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaca sistemik maruziyet artabilir (bkz. Bölüm 5.2).

İlaç İndüklü Hepatit
Sorafenib indüklü hepatit, karaciğer yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilecek şekilde, transaminazlarda anlamlı artışlarla birlikte seyreden hepatosellüler paternde karaciğer hasarıyla karakterizedir. Bilirubin ve INR'de de artış görülebilir. Global monoterapi veritabanında, normalin üst sınırının 20 kat üzerine çıkan transaminaz düzeyleri veya anlamlı klinik sekel bırakan transaminaz artışları (örneğin INR artışı, assit, ölümcül sonuç veya transplantasyon) olarak tanımlanan şiddetli ilaç indüklü karaciğer hasarı insidansı 3.357 hastada iki hasta (%0,06) olarak kayıtlıdır. Karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak izlenmelidir. Viral hepatit veya altta yatan malignitede progresyon gibi alternatif bir açıklaması olmayan anlamlı transaminaz artışı izlendiği takdirde ZESOREN kesilmelidir.

Hipokalsemi
Diferansiye tiroid kanserli hastalarda sorafenib kullanılıyorken, kan kalsiyum düzeyinin yakından izlenmesi önerilmektedir. Klinik çalışmalarda hipokalsemi; diferansiye tiroid kanserli hastalarda (özellikle hipoparatiroidizm öyküsü olanlarda), renal hücreli veya hepatoselüler kanserli hastalar ile karşılaştırıldığında daha sık ve daha şiddetli görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

DTK'de Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH) Supresyonu
Sorafenib eksojen tiroid supresyonunu olumsuz etkiler. DTK çalışmasında, hastaların %99'unun başlangıçtaki tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyi 0,5 mU/L'nin altındadır. 0,5 mU/L'nin üzerine çıkan TSH düzeyleri, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %41'inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların %16'sında gözlemlenmiştir. Sorafenib kullanırken TSH supresyonunda bozulma görülen hastalarda, medyan maksimum TSH 1,6 mU/L olup, hastaların %25'inde TSH düzeyi 4,4 mU/L'nin üzerinde kaydedilmiştir.

Diferansiye tiroid kanserli hastalarda sorafenib kullanılıyorken, TSH düzeyinin yakından izlenmesi ve gerekirse tiroid replasman tedavisinde ayarlama yapılması önerilmektedir.

<u>İlaç etkileşimleri:</u>
UGT1A yolu: Sorafenib, esas olarak UGT1A1 yolu veya UGT1A9 yolu aracılığıyla metabolize veya elimine edilen bileşikler (örn. irinotekan) ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Dosetaksel: Dosetaksel (75 ya da 100 mg/m$^2$) ile birlikte sorafenib (günde iki kez 200 ya da 400 mg) uygulaması (dosetaksel uygulaması sırasında sorafenibe 3 gün ara verme şeklinde), dosetaksel EAA değerinde %36-80 artış ile sonuçlanmıştır. Sorafenib dosetaksel ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Neomisin: Eş zamanlı neomisin uygulaması ve bağırsak florasını bozan diğer antibiyotiklerin uygulanması sorafenibin biyoyararlanımında azalmaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.5). Antibiyotiklerle bir tedavi kürüne başlanmadan önce, plazma sorafenib konsantrasyonlarının azalma riski değerlendirilmelidir.

Akciğer karsinomunda platin-bazlı kemoterapi sırasında sorafenib kullanılması yüksek mortaliteye neden olur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı hastaların değerlendirildiği iki randomize çalışmada, skuamöz karsinomlu hastaların oluşturduğu alt grupta paklitaksel/karboplatine ek olarak sorafenib tedavisi alanlarda genel sağkalım için HR 1,81 (%95 GA 1,19; 2,74) olarak belirlenirken, gemsitabin/sisplatine ek tedavi için 1,22 (%95 GA 0,82; 1,8) olmuştur. Tekli ölüm nedenlerinden hiçbiri baskın olmamış; ancak, platin bazlı kemoterapilere ek olarak sorafenib uygulanan hastalarda solunum yetmezliği, kanamalar ve enfeksiyöz advers olaylar bakımından daha yüksek bir insidans kaydedilmiştir.

**Hastalığa özel uyarılar**
Diferansiye tiroid kanseri (DTK):
Hekimlere, tedaviyi başlatmadan önce maksimum lezyon boyutu (bkz. Bölüm 5.1), hastalıkla ilgili semptomlar (bkz. Bölüm 5.1) ve progresyon hızını dikkate alarak hastadaki prognozu dikkatli bir şekilde değerlendirmesi önerilmektedir.
Şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi sorafenib tedavisinin geçici olarak kesilmesini veya dozunun azaltılmasını gerektirebilir. Çalışma 5'te (bkz. Bölüm 5.1), sorafenib tedavisinin henüz 1. siklusunda gönüllülerin %37'sinde doza ara verilmesi ve %35'inde dozun azaltılması gerekmiştir.

Doz azaltımı, advers reaksiyonların hafifletilmesinde yalnızca kısmen başarılı olmuştur. Bu nedenle, anti-tümör aktivitesi ve tolerabilite de dikkate alınarak tekrarlanan fayda/risk değerlendirmeleri önerilmektedir.

DTK'de hemoraji:
Potansiyel kanama riski nedeniyle, DTK hastalarına sorafenib uygulanmadan önce trakeal, bronşiyal ve özefageal infiltrasyon için lokal tedavi uygulanmalıdır.

DTK'de hipokalsemi:
DTK hastalarında sorafenib kullanılırken kan kalsiyum düzeyinin yakından izlenmesi önerilir.

Klinik çalışmalarda, özellikle hipoparatiroidizm öyküsü olanlar olmak üzere DTK hastalarında hipokalsemi, renal hücreli veya hepatosellüler karsinomu olan hastalara göre daha sık ve daha şiddetli olmuştur. Derece 3 ve 4 hipokalsemi, sorafenib ile tedavi edilen DTK hastalarının %6,8'i ve %3,4'ünde gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8). QT uzaması veya Torsade de pointes gibi komplikasyonların önlenmesi için (bkz. Bölüm 4.4) şiddetli hipokalsemi düzeltilmelidir.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

DTK'de TSH supresyonu:
Çalışma 5'te (bkz. Bölüm 5.1), sorafenib ile tedavi edilen hastaların TSH düzeylerinde 0,5 mU/L'nin üzerinde artışlar gözlemlenmiştir. DTK hastalarında sorafenib kullanılırken TSH düzeyinin yakından izlenmesi önerilir.

Renal hücreli karsinom:
MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognostik grubuna göre Yüksek Riskli Hastalar, renal hücreli karsinoma ilişkin faz III klinik çalışmaya dahil edilmemiş (bkz. Bölüm 5.1), dolayısıyla bu hastalarda fayda-risk değerlendirmesi yapılmamıştır.

Bu ilaç her bir tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**
CYP3A4 indükleyicileri:
Tek doz sorafenib uygulanmadan önce 5 gün süreyle rifampisin uygulanması sorafenib EAA değerinde ortalama %37'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır. CYP3A4 aktivitesinin ve/veya glukuronidasyonunun diğer indükleyicileri de (örn. St. John's worth *Hypericum perforatum* bitkisi, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve deksametazon), sorafenib metabolizmasını artırabilir ve böylelikle sorafenib konsantrasyonlarını azaltabilirler.

CYP3A4 inhibitörleri:
Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol, sağlıklı erkek gönüllülere 7 gün süreyle günde bir kez uygulandığında, tek doz 50 mg sorafenibin ortalama EAA değerini değiştirmemiştir. Bu nedenle sorafenib ve CYP3A4 inhibitörleri arasında klinik farmakokinetik etkileşim olasılığı pek bulunmamaktadır.

CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9 substratları:
Sorafenib, *in vitro* koşullarda CYP2B6, CYP2C8 ve CYP2C9'u benzer potensle inhibe etmiştir. Bununla birlikte, klinik farmakokinetik çalışmalarında günde iki kez sorafenib 400 mg'ın bir CYP2B6 substratı olan siklofosfamid veya bir CYP2C8 substratı olan paklitaksel ile birlikte uygulanması klinik olarak anlamlı inhibisyonla sonuçlanmamıştır. Bu veriler, önerilen doz olan günde iki kez 400 mg sorafenibin CYP2B6 veya CYP2C8'in *in vivo* inhibitörü olmayabileceğini düşündürmektedir.

Sorafenib *in vitro* koşullarda CYP2B6 ve CYP2C8'i sırasıyla 6 ve 1-2 µM $K_i$ değerleri ile inhibe etmektedir.

Ayrı bir klinik çalışmada, sorafenibin paklitaksel ile eş zamanlı uygulaması, CYP2C8 tarafından oluşturulan etkin paklitaksel metaboliti 6-OH paklitaksel maruziyetinde azalma yerine artışa neden olmuştur. Bu veriler sorafenibin *in vivo* olarak CYP2C8 inhibitörü olmayabileceğini ileri sürmektedir. Farklı bir klinik çalışmada sorafenibin siklofosfamid ile eş zamanlı kullanımı siklofosfamid maruziyetinde küçük bir azalma ile sonuçlanmıştır. Ancak CYP2B6 tarafından oluşturulan siklofosfamidin etkin metaboliti 4-OH siklofosfamidin



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

sistemik maruziyetinde bir azalma meydana gelmemiştir. Bu veriler sorafenibin, CYP2B6'nın *in vivo* inhibitörü olmayabileceğini işaret etmektedir.

İnsan karaciğer mikrozomları ile çalışmalar sorafenibin 7-8 μM $K_i$ değeri ile CYP2C9'un kompetitif inbibitörü olduğunu göstermiştir. Ayrıca sorafenib ve bir CYP2C9 substratı olan varfarin ile eş zamanlı tedavi, ortalama PT-INR'de plaseboya göre değişiklik oluşturmamıştır. Dolayısıyla, CYP2C9'un sorafenib tarafından klinik olarak ilgili *in vivo* inhibisyonu riskinin de düşük olması beklenebilir. Ancak, varfarin veya fenprokumon kullanan hastaların INR'leri düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C19 substratları:
Sırasıyla CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C19 sitokromlarının substratları olan sorafenib ve midazolam, dekstrometorfan veya omeprazolün eş zamanlı uygulaması bu ajanlara maruz kalmayı değiştirmemiştir. Bu durum, sorafenibin bu sitokrom P450 izoenzimlerinin inhibitörü veya indükleyicisi olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, sorafenibin bu enzimlerin substratları ile klinik farmakokinetik etkileşimi öngörülmemektedir.

UGT1A1 ve UGT1A9 substratları:
*In vitro koşullarda*, sorafenib UGT1A1 ve UGT1A9 aracılığıyla glukuronidasyonu inhibe etmiştir. Bu bulgunun klinik ilgisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Sorafenibin irinotekan ile birlikte klinik olarak kullanımı sonucu SN-38 olan aktif metaboliti UGT1A1 aracılığıyla tekrardan metabolize edilir ve sonucunda SN-38'in EAA'ında %67-120 artış gözlenir.

CYP enzim indüksiyonuna ilişkin *in vitro* koşullarda yapılmış çalışmalar:
CYP1A2 ve CYP3A4'ün aktiviteleri, kültürü yapılan insan hepatositlerinin sorafenib ile tedavisinden sonra değişmemiştir, bu da sorafenibin CYP1A2 ve CYP3A4'ün indükleyicisi olma olasılığının düşük olduğunu göstermektedir.

P-gp substratları:
*In vitro,* sorafenibin transport protein p-glikoproteini (P-gp) inhibe ettiği gösterilmiştir. Sorafenib ile eş zamanlı tedavi sonucunda digoksin gibi P-gp substratlarının plazma konsantrasyonlarında artış olasılığı dışlanamaz.

Diğer antineoplastik ajanlar ile kombinasyon:
Sorafenib klinik çalışmalarda, gemsitabin, sisplatin, oksaliplatin, paklitaksel, karboplatin, kapesitabin, doksorubisin, irinotekan, dosetaksel ve siklofosfamid gibi çeşitli diğer anti-neoplastik ajanlar ile birlikte, bu ajanların sıklıkla kullanılan dozaj rejimleriyle kullanılmıştır. Sorafenib gemsitabin, sisplatin, karboplatin, oksaliplatin veya siklofosfamid farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir.

Paklitaksel/Karboplatin:
Paklitaksel/karboplatin uygulaması sırasında sorafenib dozunda 3 günlük bir ara verilerek, paklitaksel (225 mg/m$^2$) ve karboplatinin (EAA=6) sorafenible (günde iki kez ≤400 mg) birlikte



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

uygulanması, paklitaksel farmakokinetik değerlerinde anlamlı herhangi bir etki oluşturmamıştır.

Paklitaksel (225 mg/m$^2$, her 3 haftada bir kez) ve karboplatinin (EAA=6) sorafenible (günde iki kez 400 mg, sorafenib dozunda bir ara olmaksızın) birlikte uygulanması, sorafenib maruziyetinde %47'lik; paklitaksel maruziyetinde %29'luk ve 6-OH paklitaksel maruziyetinde ise %50'lik bir artış oluşturmuştur. Karboplatin farmakokinetik değerleri etkilenmemiştir.

Bu veriler, paklitaksel ve karboplatinin sorafenib dozunda 3 günlük bir ara dikkate alınarak sorafenible birlikte uygulanması durumunda doz ayarlamasına gerek olmadığını ortaya koymaktadır. Ara olmaksızın verilen eş zamanlı sorafenibi takiben sorafenib ve paklitaksel maruziyetlerinde gözlenen artışın klinik anlamı bilinmemektedir.

Kapesitabin:
Eş zamanlı kapesitabin (750-1050 mg/m$^2$-günde iki kez, her 21 günlük süre içinde 1-14.günlerde) ve sorafenib (günde iki kez 200 ya da 400 mg, sürekli-kesintisiz uygulama) uygulaması, sorafenib maruziyetinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamış; ancak kapesitabin maruziyetinde %15-50'lik, 5-FU maruziyetinde ise %0-52'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Sorafenible eşzamanlı uygulandığında kapesitabin ve 5-FU maruziyetlerinde gözlenen bu hafif ila orta düzeyli artışların klinik anlamı bilinmemektedir.

Doksorubisin/İrinotekan:
Sorafenib ile eş zamanlı uygulama, doksorubisinin EAA değerinde %21'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Aktif metaboliti SN-38'in daha sonra UGT1A1 yoluyla metabolize olduğu irinotekan ile birlikte uygulandığında, SN-38'in EAA değerinde %67-120, irinotekanın EAA değerinde ise %26-42 artış vardır. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Dosetaksel:
Dosetaksel (21 günde bir uygulanan 75 ya da 100 mg/m$^2$) ile sorafenibin (21 günlük siklusun 2. gününden 19. gününe kadar, günde iki kez 200 ya da 400 mg; dosetaksel uygulaması sırasında sorefenibe 3 gün ara verme şeklinde) birlikte uygulanması, dosetakselin EAA değerinde %36-80 ve dosetakselin $C_{maks}$ düzeyinde %16-32 artış ile sonuçlanmıştır. Sorafenib ile dosetakselin birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

**Antibiyotikler ile kombinasyon**
Neomisin
Gastrointestinal florayı eradike etmek için kullanılan sistemik olmayan bir antimikrobiyal ajan olan neomisinin eş zamanlı uygulaması, sorafenibin enterohepatik geri dönüşümünü engeller (bkz. Bölüm 5.2) ve bunun sonucunda sorafenib maruziyetinde düşüşe neden olur. 5 gün süreli neomisin rejimiyle tedavi gören sağlıklı gönüllülerde ortalama sorafenib maruziyeti %54 azalmıştır. Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir. Diğer antibiyotiklerin etkileri



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

araştırılmamıştır ancak büyük olasılıkla glukuronidaz aktivitesini azaltma yetenekleriyle ilişkilendirileceklerdir.

**Proton pompası inhibitörleri ile kombinasyon**
Omeprazol
Omeprazol ile birlikte kullanımın sorafenibin farmakokinetik değerleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Sorafenib için bir doz ayarlaması yapılması gerekmez.

**4.6. Gebelik ve laktasyon**
**Genel tavsiye:**
Gebelik kategorisi D'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sorafenibin teratojenik ve embriyotoksik olduğunu göstermiştir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedavinin ardından en az 2 haftaya kadar, etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar (bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 5.3).

Kadınlar tedavi altında iken gebe kalmaktan kaçınmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara fetüs üzerindeki ağır malformasyon (teratojenisite), büyüme geriliği ve fetal ölüm (embriyotoksisite) gibi potansiyel tehlikeler bildirilmelidir.

**Gebelik dönemi**
Sorafenibin gebelik ve/veya fetüs/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Sorafenib kullanan gebe kadınlar üzerinde yürütülmüş yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvanlarda yürütülen çalışmalarda malformasyonları içeren reprodüktif toksisite gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Sıçanlarda sorafenib ve metabolitlerinin plasentaya geçtikleri bulunmuştur ve sorafenibin fetusta anjiyojenezi inhibe etmesi beklenmektedir.

ZESOREN gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Doktorlar bu ilacın kullanımını, sadece potansiyel yararları fetüs üzerindeki potansiyel riskleri haklı çıkarıyorsa gündeme getirebilirler (bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 5.3).

**Laktasyon dönemi**
Sorafenibin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sorafenib ve/veya metabolitlerinin süt ile atıldığını göstermektedir. Sorafenibin fetüsün büyümesine ve gelişmesine zararlı etkileri olabileceğinden, sorafenib tedavisi sırasında emzirme bırakılmalıdır.

**Üreme yeteneği/Fertilite**
Hayvan çalışmalarının sonuçları, sorafenibin erkek ve kadınlarda fertiliteyi bozabileceğine işaret etmektedir (bkz. Bölüm 5.3).



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

**4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**
Sorafenib ile araç ya da makine kullanma yetileri üzerindeki etkilerine yönelik çalışma yapılmamıştır. ZESOREN'in araç ya da makine kullanma yetilerini etkilediğine ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

**4.8. İstenmeyen etkiler**
En önemli ciddi advers reaksiyonlar, miyokard enfarktüsü/iskemisi, gastrointestinal perforasyon, ilaçla indüklenen hepatit, hemoraji ve hipertansiyon/hipertansif kriz olmuştur.

En yaygın advers reaksiyonlar diyare, yorgunluk, alopesi, enfeksiyon, el-ayak deri reaksiyonu (MedDRA'da palmar-plantar eritrodizestezi sendromuna karşılık gelir), döküntü, kilo kaybı, iştah kaybı, mide bulantısı, gastrointestinal ve abdominal ağrı, hipertansiyon ve hemoraji olmuştur.

Birden fazla klinik çalışma sırasında meydana gelen ya da pazarlama sonrası kullanım süresince saptanan tüm advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddet derecesine göre sunulmuştur.

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**
Çok yaygın: Enfeksiyon
Yaygın: Folikülit

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**
Çok yaygın: Lenfopeni
Yaygın: Lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık reaksiyonları (deri reaksiyonları ve ürtiker dahil)
Seyrek: Anjiyoödem

**Endokrin hastalıkları**
Yaygın: Hipotiroidizm
Yaygın olmayan: Hipertiroidizm

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**
Çok yaygın: Anoreksi, hipofosfatemi
Yaygın: Hipokalsemi, hipokalemi, hiponatremi, hipoglisemi
Yaygın olmayan: Dehidrasyon
Bilinmiyor: Tümör lizis sendromu



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

**Psikiyatrik hastalıkları**
Yaygın: Depresyon

**Sinir sistemi hastalıkları**
Yaygın: Periferik duyusal nöropati, disguzi
Yaygın olmayan: Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati*
Bilinmiyor: Ensefalopati

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**
Yaygın: Tinnitus

**Kardiyak hastalıklar**
Yaygın: Konjestif kalp yetmezliği*, miyokard iskemisi ve/veya enfarktüsü*
Seyrek: QT uzaması

**Vasküler hastalıklar**
Çok yaygın: Hemoraji (gastrointestinal,* solunum yolu* ve serebral hemoraji* dahil), hipertansiyon
Yaygın: Sıcak basması (flushing)
Yaygın olmayan: Hipertansif kriz*
Bilinmiyor: Anevrizmalar ve arter diseksiyonları

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**
Yaygın: Rinore, disfoni
Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı benzeri olaylar* (pnömonit, radyasyon pnömoniti, akut solunum güçlüğü, interstisyel pnömoni, pulmonit ve akciğer inflamasyonu bildirimleri de dahil olmak üzere).

**Gastrointestinal hastalıklar**
Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma, konstipasyon
Yaygın: Stomatit (ağız kuruluğu ve glossodini dahil), dispepsi, disfaji, gastroözofajiyal reflü hastalığı
Yaygın olmayan: Pankreatit, gastrit, gastrointestinal perforasyonlar*

**Hepatobiliyer hastalıklar**
Yaygın olmayan: Bilirübin artışı ve sarılık, kolesistit, kolanjit
Seyrek: İlaca bağlı hepatit*

**Deri ve deri altı dokusu hastalıkları**
Çok yaygın: Deri kuruluğu, döküntü, alopesi, el-ayak deri reaksiyonu**, pruritus, eritem
Yaygın: Deride keratoakantomalar/skuamöz hücreli kanser, eksfolyatif dermatit, akne, deri deskuamasyonu, hiperkeratoz
Yaygın olmayan: Egzama, eritema multiforme



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Seyrek: Radyasyon dermatiti, lökositoklastik vaskülit, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz*

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**
Çok yaygın: Artralji
Yaygın: Miyalji, kas spazmları
Seyrek: Rabdomiyoliz

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**
Yaygın: Böbrek yetmezliği, proteinüri
Seyrek: Nefrotik sendrom

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**
Yaygın: Erektil disfonksiyon
Yaygın olmayan: Jinekomasti

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**
Çok yaygın: Yorgunluk, ağrı (ağız, abdominal, kemik, tümör ağrısı ve baş ağrısı dahil), ateş
Yaygın: Asteni, grip benzeri hastalık, mukozal inflamasyon

**Araştırmalar**
Çok yaygın: Kilo kaybı, amilaz artışı, lipaz artışı
Yaygın: Transaminazlarda geçici artış
Yaygın olmayan: Kan alkalen fosfatazında geçici artış, anormal INR (Uluslararası Normalizasyon Oranı), protrombin düzeyinde anormallik

* Bu advers reaksiyonlar hayatı tehdit edici ya da ölümcül sonuç verebilir. Bu gibi olaylar ya yaygın olmayan ya da yaygın olmayandan daha az sıklıktadır.
**MedDRA'da palmar plantar eritrodisestezi sendromuna uygun düşmektedir.

**Bazı advers ilaç reaksiyonları ile ilgili ilave bilgi**
Konjestif Kalp Yetmezliği – Yürütülen klinik çalışmalarda, konjestif kalp yetmezliği sorafenib tedavisi gören hastaların (n=2276) %1,9'unda advers olay olarak bildirilmiştir. Renal hücreli karsinoma (RHK) çalışması 11213'te (çalışma 1) konjestif kalp yetmezliğiyle uyumlu advers olaylar sorafenib tedavisi gören hastaların %1,7'sinde ve plasebo grubunun %0,7'sinde bildirilmiştir. Hepatoselüler karsinoma (HSK) çalışması 100554'de (çalışma 3), sorafenib tedavisi görenlerin %0,99'unda, plasebo kullananların ise %1,1'inde bu olaylar bildirilmiştir. İleri küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK) olan hastaların ilk basamak tedavisi olarak sorafenibin ikili platinyum-bazlı kemoterapilerle (karboplatin/paklitaksel ve ayrı ayrı gemsitabin/sisplatin) kombine kullanımına karşılık sadece ilgili ikili platinyum-bazlı kemoterapinin güvenlilik ve etkililiğinin karşılaştırıldığı iki randomize plasebo kontrollü çalışma, genel sağkalımın iyileşmesi olan birincil sonlanım noktasına ulaşamamıştır. Güvenlilik olayları genellikle daha önce bildirilen olaylarla uyumludur. Ancak, iki çalışmada



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

da tek başına ikili platinyum-bazlı kemoterapi (karboplatin/paklitaksel ve ayrı ayrı gemsitabin/sisplatin) tedavisiyle karşılaştırıldığında, sorafenib ve ikili platinyum-bazlı kemoterapi tedavisi uygulanan skuamöz hücreli akciğer kanseri olan bir hasta alt grubunda daha yüksek mortalite izlenmiştir (HR 1,22, %95 GA 0,82-1,8). Bu bulgulara ilişkin kesin bir gerekçe tanımlanmamıştır.

Güvenlilik aynı zamanda bir faz II çalışma havuzunda da değerlendirilmiştir. Bu toplu veriler, sorafenib ile tedavi edilen 638 hastaya aittir ve bunların arasında 202 hastada renal hücreli karsinoma, 137 hastada hepatoselüler karsinoma ve 299 hastada başka kanser türleri bulunmaktadır. Bu toplu veriler içinde sorafenib tedavisindeki hastalarda en sık bildirilen ilaca bağlı advers olaylar; döküntü (%38), diyare (%37), el-ayak deri reaksiyonu (%35) ve yorgunluk (%33) olmuştur. Sorafenib tedavisindeki hastalarda ortak toksisite kriterleri (CTC) (v 2.0) Derece 3 ve 4 ilaca bağlı advers olaylar, sırasıyla %37 ve %3'dür.

Klinik çalışmalarda, renal hücreli karsinoma veya hepatoselüler karsinoma çalışmalarında yer alan hastalar ile karşılaştırıldığında diferansiye tiroid kanserli hastalarda el-ayak deri reaksiyonu, diyare, alopesi, kilo kaybı, hipertansiyon, hipokalsemi ve deride keratoakantomalar/skuamöz hücreli kanser gibi belli advers ilaç reaksiyonları büyük ölçüde daha yüksek sıklıkta ortaya çıkmıştır.

RHK hastalarında laboratuvar test anormallikleri (Çalışma 11213) (çalışma 1):
Lipaz ve amilaz düzeylerinde artış sık olarak bildirilmiştir. Çalışma 11213'te, Advers olaylar için ortak terminoloji kriterleri (CTCAE) derece 3 ya da 4 lipaz artışları, sorafenib grubundaki hastaların %12'sinde bildirilirken, plasebo grubundaki hastaların %7'sinde bildirilmiştir. CTCAE derece 3 ya da 4 amilaz artışları, sorafenib grubundaki hastaların %1'inde bildirilirken, plasebo grubundaki hastaların %3'ünde bildirilmiştir. Çalışma 1'de klinik pankreatit, sorafenib tedavisindeki 451 hastanın 2'sinde (CTCAE derece 4) ve plasebo grubundaki 451 hastanın 1'inde (CTCAE derece 2) bildirilmiştir.

Hipofosfatemi sık rastlanan laboratuvar anomalisidir, sorafenib tedavisindeki hastaların %45'inde, plasebo hastalarının %11'inde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 hipofosfatemi (1–2 mg/dL), sorafenib ile tedavi edilen hastaların %13'ünde ve plasebo grubundaki hastaların %3'ünde ortaya çıkmıştır. CTCAE derece 4 hipofosfatemi (< 1 mg/dL) olgusu sorafenib ve plasebo kollarında bildirilmemiştir. Sorafenib ile ilişkili hipofosfateminin etiyolojisi bilinmemektedir.

CTCAE derece 3 ya da 4 olaylar, lenfopeni için sorafenib tedavisindeki hastaların %13'ünde ve plasebo hastalarının %7'sinde, nötropeni için sorafenib tedavisindeki hastaların %5 ve plasebo hastalarının %2'sinde, anemi için sorafenib tedavisindeki hastaların %2 ve plasebo hastalarının %4'ünde, ve trombositopeni için sorafenib tedavisindeki hastaların %1 ve plasebo hastalarının %0'ında bildirilmiştir.

Sorafenib ile tedavi edilen hastaların %12'sinde hipokalsemi bildirilirken plasebo alan hastalarda bu oran %7,5 olmuştur. Bildirilen çoğu hipokalsemi düşük derecededir (CTCAE



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Derece 1 ve 2). CTCAE derece 3 Hipokalsemi (6–7 mg/dL) sorafenib ile tedavi edilen hastaların %1,1'inde, plasebo grubundaki hastaların ise %0,2'sinde görülmüş; CTCAE derece 4 hipokalsemi de (<6 mg/dL) sorafenib ile tedavi edilen hastaların %1,1'inde, plasebo grubundaki hastaların ise %0,5'inde görülmüştür. Sorafenib ile ilişkili hipokalseminin etiyolojisi bilinmemektedir.

Sorafenib ile tedavi edilen hastaların %5,4'ünde hipokalemi bildirilirken, plasebo alan hastalarda bu oran %0,7 olmuştur. Bildirilen çoğu hipokalemi düşük derecededir (CTCAE derece 1). CTCAE derece 3 hipokalemi, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %1,1'ünde, plasebo grubundaki hastaların ise %0,2'sinde görülmüştür. Derece 4 hipokalemi bildirilmemiştir.

HSK hastalarında laboratuvar anormallikleri (Çalışma 100554):
Lipaz artışı sorafenib ile tedavi edilen hastaların %40'ında gözlenirken, plasebo grubundaki hastaların %37'sinde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 ya da 4 lipaz artışları, her iki grupta da hastaların %9'unda ortaya çıkmıştır. Amilaz artışları, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %34'ünde gözlenirken, plasebo grubundaki hastaların %29'unda gözlenmiştir. CTCAE derece 3 ya da 4 amilaz artışları, her iki grupta da hastaların %2'sinde bildirilmiştir. Lipaz ve amilaz artışlarının çoğu geçicidir ve olguların büyük çoğunluğunda sorafenib tedavisine ara verilmemiştir. Klinik pankreatit sorafenib tedavisindeki 297 hastanın 1'inde bildirilmiştir (CTCAE derece 2).

Hipofosfatemi sık rastlanan bir laboratuvar bulgusudur, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %35'inde, plasebo hastalarının %11'inde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 hipofosfatemi (1–2 mg/dL), sorafenib ile tedavi edilen hastaların %11'inde ve plasebo grubundaki hastaların %2'sinde ortaya çıkmıştır; plasebo grubunda bildirilen 1 CTCAE derece 4 hipofosfatemi (<1 mg/dL) olgusu bulunmaktadır. Sorafenib ile ilişkili hipofosfateminin etiyolojisi bilinmemektedir.

Karaciğer fonksiyon testlerindeki artışlar, çalışmanın 2 kolu arasında karşılaştırılabilir niteliktedir. Aspartat aminotransferaz (AST) artışları sorafenib ile tedavi edilen hastaların %94'ü ve plasebo hastalarının %91'inde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 ya da 4 AST artışları, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %16'sında ve plasebo grubundaki hastaların %17'sinde bildirilmiştir. ALT artışları sorafenib ile tedavi edilen hastaların %69'unda ve plasebo hastalarının %68'inde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 ya da 4 alanin aminotransferaz (ALT) artışları, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %3'ünde ve plasebo tedavisindeki hastaların %8'inde bildirilmiştir. Bilirübin artışları, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %47'sinde ve plasebo hastalarının %45'inde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 ya da 4 bilirübin artışları sorafenib ile tedavi edilen hastaların %10'unda ve plasebo tedavisindeki hastaların %11'inde bildirilmiştir. Hipoalbüminemi, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %59'unda ve plasebo hastalarının %47'sinde gözlenmiştir; her iki grupta da CTCAE derece 3 ya da 4 hipoalbüminemi gözlenmemiştir.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Alkalen fosfataz artışları, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %82,2'sinde ve plasebo hastalarının %82,5'inde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 alkalen fosfataz artışları, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %6,2'sinde ve plasebo tedavisindeki hastaların %8,2'sinde bildirilmiştir; her iki grupta da hiç CTCAE derece 4 alkalen fosfataz artışı gözlenmemiştir.

INR artışları, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %42'sinde ve plasebo hastalarının %34'ünde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 INR artışları sorafenib ile tedavi edilen hastaların %4'ünde ve plasebo hastalarının %2'sinde bildirilmiştir; her iki grupta da CTCAE derece 4 INR yükselmesi bulunmamaktadır.

Lenfopeni, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %47'sinde ve plasebo hastalarının %42'sinde gözlenmiştir. CTCAE Derece 3 ya da 4 lenfopeni, her bir gruptaki hastaların %6'sında bildirilmiştir. Nötropeni sorafenib ile tedavi edilen hastaların %11'inde ve plasebo hastalarının %14'ünde gözlenmiştir. CTCAE derece 3 ya da 4 nötropeni, her bir gruptaki hastaların %1'inde bildirilmiştir.

Anemi, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %59'unda ve plasebo hastalarının %64'ünde gözlenmiştir. CTCAE Derece 3 ya da 4 anemi, her bir gruptaki hastaların %3'ünde bildirilmiştir.

Trombositopeni, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %46'sında ve plasebo hastalarının %41'inde gözlenmiştir. CTCAE Derece 3 ya da 4 trombositopeni sorafenib ile tedavi edilen hastaların %4'ünde ve plasebo hastalarının %1'den daha azında bildirilmiştir.
Sorafenib ile tedavi edilen hastaların %26,5'inde hipokalsemi bildirilirken plasebo alan hastalarda bu oran %14,8 olmuştur. Bildirilen çoğu hipokalsemi düşük derecededir (CTCAE Derece 1 ve 2). CTCAE derece 3 hipokalsemi (6–7 mg /dL) sorafenib ile tedavi edilen hastaların %1,8'inde, plasebo grubundaki hastaların ise %1,1'inde görülmüş; CTCAE derece 4 hipokalsemi de (< 6 mg/dL) sorafenib ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde, plasebo grubundaki hastaların ise %0'ında görülmüştür. Sorafenib ile ilişkili hipokalseminin etiyolojisi bilinmemektedir.

Sorafenib ile tedavi edilen hastaların %9,5'inde hipokalemi bildirilirken, plasebo alan hastalarda bu oran %5,9 olmuştur. Bildirilen çoğu hipokalemi düşük derecededir (CTCAE derece 1). CTCAE derece 3 hipokalemi, sorafenib ile tedavi edilen hastaların %0,4 'ünde, plasebo grubundaki hastaların ise %0,7'sinde görülmüştür. Derece 4 hipokalemi bildirilmemiştir.

Tiroid karsinoma hastalarında laboratuvar test anormallikleri (Çalışma 5):
Sorafenib ile tedavi edilen hastaların %35,7'sinde hipokalsemi bildirilirken, plasebo grubundaki hastalarda bu oran %11 olmuştur. Bildirilen çoğu hipokalsemi düşük derecededir. CTCAE derece 3 hipokalsemi sorafenib ile tedavi edilen hastaların %6,8'inde, plasebo grubundaki hastaların %1,9'unda; CTCAE derece 4 hipokalsemi ise sorafenib ile tedavi edilen hastaların %3,4'ünde, plasebo grubundaki hastaların %1 'inde görülmüştür.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Çalışmada gözlemlenen diğer klinik olarak anlamlı laboratuvar anormallikleri, Tablo 4'te gösterilmektedir.

**Tablo 4: Diferansiye Tiroid Kanserli hastalarda bildirilen tedaviye bağlı laboratuvar testi anormallikleri_çift kör dönemi (Çalışma 5)**

| Laboratuvar parametresi, (%araştırılan numuneler) | Sorafenib, n=207 | | | Plasebo, n=209 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tüm Dereceler* | Derece 3* | Derece 4* | Tüm Dereceler* | Derece 3* | Derece 4* |
| **Kan ve lenf sistemi hastalıkları** | | | | | | |
| Anemi | 30,9 | 0,5 | 0 | 23,4 | 0,5 | 0 |
| Trombositopeni | 18,4 | 0 | 0 | 9,6 | 0 | 0 |
| Nötropeni | 19,8 | 0,5 | 0,5 | 12 | 0 | 0 |
| Lenfopeni | 42 | 9,7 | 0,5 | 25,8 | 5,3 | 0 |
| **Metabolizma ve beslenme hastalıkları** | | | | | | |
| Hipokalemi | 17,9 | 1,9 | 0 | 2,4 | 0 | 0 |
| Hipofosfatemi** | 19,3 | 12,6 | 0 | 2,4 | 1,4 | 0 |
| **Hepatobiliyer hastalıklar** | | | | | | |
| Bilirubin artışı | 8,7 | 0 | 0 | 4,8 | 0 | 0 |
| ALT artışı | 58,9 | 3,4 | 1 | 24,4 | 0 | 0 |
| AST artışı | 53,6 | 1 | 1 | 14,8 | 0 | 0 |
| **Araştırmalar** | | | | | | |
| Amilaz artışı | 12,6 | 2,4 | 1,4 | 6,2 | 0 | 1 |
| Lipaz artışı | 11,1 | 2,4 | 0 | 2,9 | 0,5 | 0 |

* Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriteri (CTCAE), Versiyon 3.0
** Sorafenib ile ilişkili hipofosfateminin etiyolojisi bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ZESOREN doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır.

Klinik olarak incelenen en yüksek sorafenib dozu günde iki kez 800 mg'dır. Bu dozda gözlenen advers reaksiyonlar başlıca diyare ve dermatolojik olaylar olmuştur.

Bir doz aşımı kuşkusu durumunda, ZESOREN uygulaması durdurulmalı ve destekleyici tedavi başlatılmalıdır.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaçlar, protein kinaz inhibitörü
ATC kodu: L01EX02

Sorafenib, *in vitro* ve *in vivo* anti-proliferatif ve anti-anjiyojenik özellikler sergileyen bir multikinaz inhibitörüdür.

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Sorafenib, *in vitro koşullarda* tümör hücresi proliferasyonunu azaltan bir multikinaz inhibitörüdür. Sorafenib, atimik farelerde tümör anjiyogenezinde azalma ile birlikte, insan tümörü ksenograftlarının geniş bir spektrumunda tümör büyümesini inhibe etmektedir. Sorafenib tümör hücresinde (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, ve FLT-3) ve tümör vaskülatüründe (CRAF, VEGFR–2, VEGFR–3 ve PDGFR–ß) bulunan hedeflerin aktivitesini inhibe etmektedir. Serin/treonin kinazlar RAF kinazları iken c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 ve PDGFR-ß reseptör tirozin kinazlarıdır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Sorafenibin klinik etkililiği ve güvenliliği hepatoselüler karsinomalı (HSK), metastatik renal hücreli karsinomalı (RHK) ve diferansiye tiroid karsinomalı (DTK) hastalarda çalışılmıştır.

Hepatoselüler karsinoma

Çalışma 3 (çalışma 100554), 602 hepatosellüler karsinom hastasıyla yapılan uluslararası, çok merkezli, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü bir Faz III çalışmadır. Sorafenib ve plasebo grubunda ECOG skoru açısından demografik ve başlangıçtaki hastalık özellikleri benzerdir (skor 0: %54 ve %54; skor 1: %38'e karşı %39; skor 2: %8'e karşı %7), TNM evresi (evre I: < %1'e karşı < %1; evre II: %10,4'e karşı %8,3; evre III: %37,8'e karşı %43,6; evre IV: %50,8'e karşı %46,9) ve BCLC evresi (evre B: %18,1'e karşı %16,8; evre C: %81,6'ya karşı %83,2; evre D: < %1'e karşı %0).

Çalışma, planlanan ara OS analizi önceden belirlenen etkililik sınırını geçtikten sonra durdurulmuştur. Bu OS analizi, sorafenibin OS açısından plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde avantajlı olduğunu göstermiştir (HR: 0,69, p = 0,00058, bkz. Tablo 5).

Bu çalışmada Child Pugh B karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler sınırlıdır ve Child Pugh C olan yalnızca bir hasta çalışmaya dahil edilmiştir.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

**Tablo 5: Hepatosellüler karsinomda çalışma 3 (çalışma 100554) etkililik sonuçları**

| Etkililik Parametresi | Sorafenib (N=299) | Plasebo (N=303) | p değeri | HR (%95 GA) |
|---|---|---|---|---|
| Genel Sağkalım (OS) [medyan, hafta (%95 GA)] | 46,3<br><br>(40,9 , 57,9) | 34,4<br><br>(29,4, 39,4) | 0,00058* | 0,69<br><br>(0,55 , 0,87) |
| İlerlemeye Kadar Geçen Zaman (TTP) [medyan, hafta (%95 GA)]** | 24<br><br>(18, 30) | 12,3<br><br>(11,7, 17,1) | 0,000007 | 0,58<br><br>(0,45, 0,74) |

GA=Güven aralığı, HR=Tehlike oranı (plaseboya göre sorafenib)
*p değeri, önceden belirlenen O'Brien Fleming durma sınırı olan 0,0077'in altında olduğundan istatistiksel olarak anlamlı
**bağımsız radyolojik inceleme

İkinci Faz III, uluslararası, çok merkezli, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü çalışmada (Çalışma 4, 11849) ilerlemiş hepatosellüler karsinomu olan 226 hastada sorafenibin klinik faydası değerlendirilmiştir. Çin, Kore ve Tayvan'da yürütülen bu çalışma, sorafenibin olumlu fayda-risk profili açısından Çalışma 3'ün bulgularını doğrulamıştır (HR (OS): 0,68, p = 0,01414).

Çalışma 3 ve 4'te önceden belirlenen katmanlandırma faktörlerinde (ECOG skoru, makroskopik vasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik tümör yayılması varlığı veya yokluğu) tehlike oranı tutarlı bir şekilde plaseboya göre sorafenib lehine olmuştur. Araştırma amaçlı alt grup analizleri, başlangıçta uzak metastazları olan hastalarda tedavi etkisinin daha az belirgin olduğunu göstermiştir.

Renal hücreli karsinoma
Sorafenibin ilerlemiş renal hücreli karsinoma (RHK) tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği 2 klinik çalışmada incelenmiştir:
Çalışma 1 (çalışma 11213), 903 hastayla yapılan çok merkezli, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü bir Faz III çalışmadır. Yalnızca berrak hücreli renal karsinomu ve düşük ve orta MSKCC (Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi) riski olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktaları genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım (PFS) olmuştur.

Hastaların yaklaşık yarısında ECOG performans skoru 0'dır ve hastaların yarısı düşük risk MSKCC prognostik grubundadır.
PFS, RECIST kriterleri kullanılarak körleştirilmiş bağımsız radyolojik inceleme ile değerlendirilmiştir. PFS analizi 769 hastada 342 olayla yürütülmüştür. Medyan PFS, sorafenibe randomize edilen hastalarda 167 gün olarak bulunurken, plasebo hastalarında 84 gün olmuştur (HR=0,44; %95 GA: 0,35-0,55; p < 0,000001). Yaş, MSKCC prognostik grubu, ECOG PS ve önceki tedavi, tedavinin etki boyutunu etkilememiştir.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Genel sağkalıma yönelik ara analiz (ikinci ara analiz) 903 hastada 367 ölümle yapılmıştır. Bu analiz için nominal alfa değeri 0,0094'tür. Medyan sağkalım, sorafenibe randomize edilen hastalarda 19,3 ay olarak bulunurken, plasebo hastalarında 15,9 ay olmuştur (HR= 0,77; %95 GA: 0,63, 0,95; p = 0,015). Bu analiz sırasında yaklaşık 200 hasta plasebo grubundan sorafenib grubuna geçmiştir.

Çalışma 2, RHK'yı da içeren metastatik maligniteleri olan hastalarla yapılan bir Faz II, kesme çalışmasıdır. Sorafenib tedavisinde hastalığı stabil olan hastalar plaseboya randomize edilmiş veya sorafenib tedavisine devam etmiştir. RHK'sı olan hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS), sorafenib grubunda (163 gün) plasebo grubuna (41 gün) göre anlamlı ölçüde daha uzun olmuştur (p= 0,0001 , HR= 0,29).

Diferansiye tiroid karsinoma
Çalışma 5 (çalışma 14295), radyoaktif iyoda dirençli lokal olarak ilerlemiş veya metastatik diferansiye tiroid kanserli 417 hasta üzerinde yürütülen, uluslararası, çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir Faz III araştırmadır.

Körlenmiş bir bağımsız radyolojik inceleme ile RECIST kriterleri kullanılarak değerlendirilen PFS, çalışmanın birincil sonlanım noktasıdır. Sekonder sonlanım noktaları arasında genel sağkalım (OS), tümör yanıt oranı ve yanıt süresi yer almıştır. Progresyon sonrasında, hastaların açık etiketli sorafenib kullanmalarına izin verilmiştir.

Kayıttan önce 14 ay içinde hastalarda progresyon görüldüyse ve RAİ'ye dirençli DTK varsa hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. RAİ'ye dirençli DTK RAİ taramasında iyot tutulumu olmayan bir lezyonu olan veya kümülatif RAİ > 600 mCi alan veya kayıttan önceki 16 ay içinde bir RAİ tedavisi ya da 16 aylık süre içinde yapılmış iki RAİ tedavisinden sonra progresyon gösteren olarak tanımlanmıştır.

Başlangıç dönemi demografik özellikleri ve hasta özellikleri her iki tedavi grubu arasında iyi bir dengelenme göstermiştir. Hastaların %86'sında akciğerlerde, %51'inde lenf nodunda ve %27'sinde kemikte metastaz vardır. Hastaların hemen hemen tamamına tiroidektomi (%99,5) uygulanmış ve ortanca yaklaşık 400 mCi kümülatif radyoaktif aktivite almıştır. Hastaların çoğunda papiller karsinomayı (%56,8) takiben foliküler (%25,4) ve daha az diferansiye karsinoma (%9,6) vardır.

Tüm analiz kümesinde, 207 hasta günde iki kez 400 mg sorafenibe ve 210 hasta plaseboya randomize edilmiştir. PFS, körlemeli bağımsız radyolojik inceleme yoluyla, RECIST kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Ortanca PFS süresi, sorafenib grubunda 329 gün (10,8 ay) ve plasebo grubunda 175 gündür (5,8 ay). PFS için bağıl risk (hastalık progresyonu veya ölüm), sorafenib ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile tedavi edilen bireyler ile karşılaştırıldığında tehlike oranıyla yaklaşık %41 azalmıştır (Tehlike Oranı (TO): 0,587; %95 Güven Aralığı (GA): 0,454 , 0,758; tek yönlü p < 0,0001) (Tablo 6, Şekil 2).



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Sorafenibin PFS üzerindeki etkisi coğrafik bölge, 60 yaş üzeri veya altı yaş, cinsiyet, histolojik alt tip, tümör yükü ve kemik metastazının varlığı veya yokluğu dahil tüm alt kümelerde tutarlı bulunmuştur.

Genel sağkalımda (OS) tedavi grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır (TO: 0,802; %95 GA: 0,539, 1,194, tek yönlü p değeri 0,138, Tablo 6). Ortanca OS'ye her iki kolda da erişilmemiştir. Plasebo koluna randomize edilen 150 (%71,4) ve sorafenib koluna randomize edilen 55 (%26,6) hasta açık etiketli olarak sorafenib almışlardır.

RECIST'e göre tam yanıt (CR) gözlenmemiştir. Bağımsız radyolojik değerlendirmeye göre genel yanıt oranı (CR + parsiyel yanıt (PR)) sorafenib grubunda (24 hasta, %11,6), plasebo grubuna (1 hasta, %0,5) kıyasla daha yüksektir (tek yönlü p <0,0001). PR veren, sorafenib ile tedavi edilen hastalarda ortalama yanıt süresi 309 gündür (%95 GA: 226, 505 gün).

**Tablo 6: Çalışma 5: Diferansiye Tiroid Karsinomada Etkililik Sonuçları**

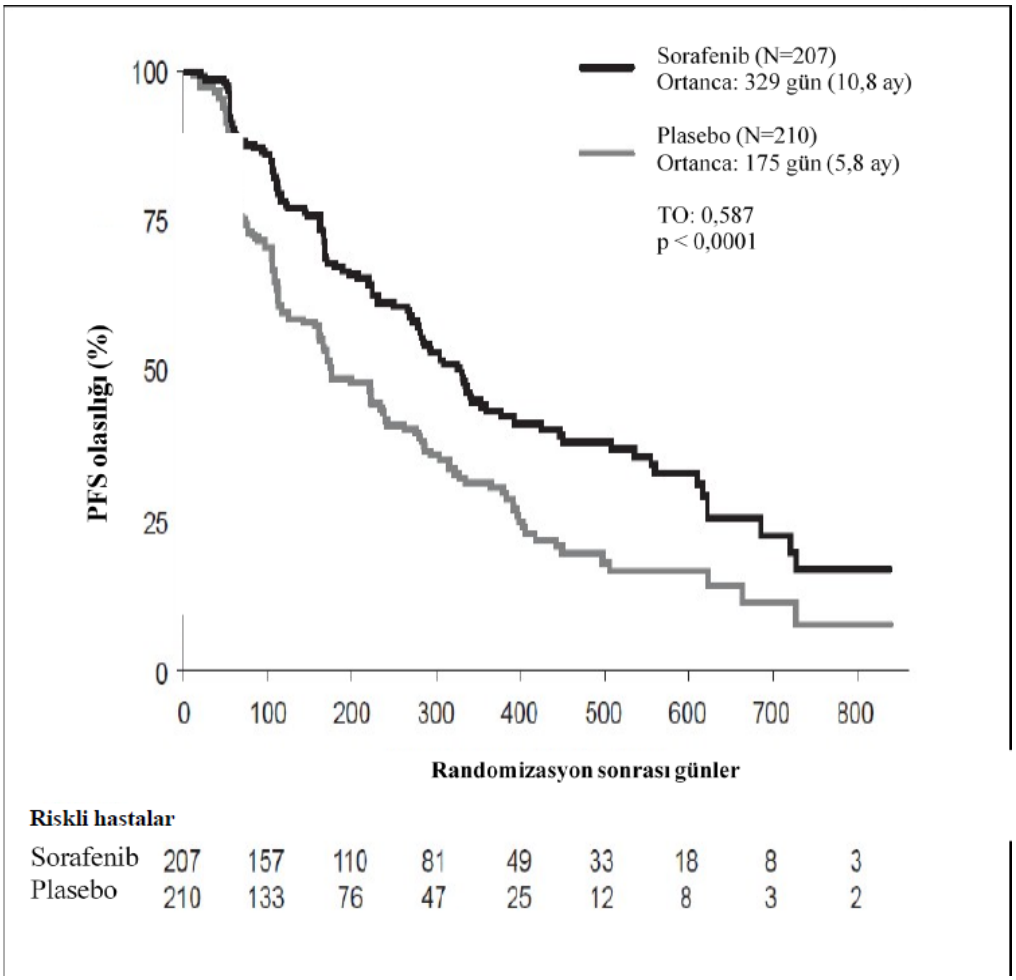
| Etkinlik Parametresi | Sorafenib (n=207) Olay (ölüm) ile deneklerin (%) oranı | Plasebo (n=210) Olay (ölüm) ile deneklerin (%) oranı | Sorafenib (n=207) [ortanca, gün (%95 GA)]* | Plasebo (n=210) [ortanca, gün (%95 GA)] | p-değeri | TO (%95 GA) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Progresyonsuz Sağkalım (PFS) (12.08.2012) | 113 (%54,6) | 137 (%65,2 ) | 329 (278, 393) | 175 (160,238) | <0,0001 | 0,587 (0,454-0,758) |
| Genel Sağkalım (OS) (31.05.2013) | 66 (%31,9 ) | 72 (%34,3 ) | Erişilmemiştir | 1110(26-1110) | 0,2359 | 0,884 ( 0,663, 1,236) |

GA=Güven aralığı, TO=Tehlike oranı (plaseboya karşı sorafenib)
* Bağımsız radyolojik inceleme.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

**Şekil 1: Çalışma 5: Tiroid Karsinomada Progresyonsuz Sağkalımın (PFS) Kaplan-Meier eğrisi (tüm analiz kümesi)**




QT aralığının uzaması

Bir klinik farmakoloji çalışmasında, 31 hastada başlangıçta (tedavi öncesi) ve tedavi sonrası QT/QTc ölçümleri kaydedilmiştir. 28 günlük tek bir tedavi küründen sonra, maksimum sorafenib konsantrasyonunun izlendiği zaman noktasında, plasebo tedavisinin başlangıç değerleriyle karşılaştırıldığında QTcB 4 ±19 msn, QTcF ise 9 ± 18 msn uzamıştır. Tedavi sonrası EKG izlemi sırasında hiçbir hastada QTcB veya QTcF > 500 msn izlenmemiştir. (bkz. Bölüm 4.4).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Emilim:

Sorafenib tablet uygulamasından sonra, oral çözeltiye kıyasla ortalama bağıl biyoyararlanım %38-49'dur. Oral uygulamayı izleyerek, sorafenib doruk plazma düzeylerine yaklaşık 3 saatte ulaşır. Orta dereceli yağ içeren bir yemek ile verildiğinde, biyoyararlanımı aç karına olduğu gibidir. Yağdan zengin bir yemek ile verildiğinde, sorafenib biyoyararlanımı aç karına uygulamaya kıyasla %30 azalmaktadır. Yedi gün süreyle çoklu sorafenib dozlarının uygulanması, tek doz uygulamaya kıyasla 2,5 ile 7 katlık bir birikim ile sonuçlanır. Kararlı



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

durum plazma sorafenib konsantrasyonları 7 gün içinde elde edilir ve ortalama konsantrasyonların tepe-vadi oranı 2'den düşüktür. Günde iki kez 400 mg sorafenib uygulamasının kararlı durum farmakokinetiği, tiroid karsinoma, RHK ve HSK hastalarında değerlendirilmiştir. Tüm tümör tipleri için maruz kalmadaki değişkenlik yüksek olmasına rağmen, en yüksek ortalama maruziyet tiroid kanserli hastalarda görülmüştür. Tiroid kanserli hastalarda EAA'daki artışın klinik anlamı bilinmemektedir.

Dağılım:
Sorafenibin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanması %99,5 düzeyindedir.

Biyotransformasyon:
Sorafenib esas olarak karaciğerde metabolize olur, CYP3A4'ün aracılık ettiği oksidatif metabolizmaya girerken, aynı zamanda UGT1A9 aracılığıyla glukuronidasyona da uğrar. Sorafenib konjugatları gastrointestinal kanalda bakteriyel glukuronidaz aktivitesi tarafından parçalanabilirler, bu da konjuge olmayan ilacın tekrar emilimini sağlar. Eş zamanlı neomisin uygulaması bu süreci engelleyerek sorafenibin ortalama biyoyararlanımını %54 oranında düşürür.
Sorafenib kararlı durumda, plazmada dolaşan metabolitlerin yaklaşık %70-85'ini oluşturur. Sorafenibin sekiz metaboliti tanımlanmıştır, bunlardan beşi plazmada saptanmıştır. Sorafenibin plazmada dolaşan esas metaboliti, piridin N-oksit, sorafenibe benzer bir *in vitro* potens gösterir. Bu metabolit kararlı durumda dolaşımdaki metabolitlerin yaklaşık %9-16'sını oluşturur.

Eliminasyon:
Çözelti şeklinde bir sorafenib formülasyonu oral yoldan 100 mg dozda uygulandıktan sonra dozun %96'sı 14 gün içinde atılmıştır, bu miktarın %77'si feçes ile, %19'u idrarda glukuronize metabolitler şeklinde atılmıştır. Dozun %51'ini oluşturan değişmemiş haldeki sorafenib, feçeste bulunmakta, ama idrarda bulunmamaktadır. Bu da, değişmemiş haldeki ilacın eliminasyonuna safra ile atılımın katkıda bulunduğunu göstermektedir.
Sorafenibin eliminasyon yarı-ömrü 25-48 saat civarındadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Sorafenib doğrusal farmakokinetik özellik gösterir

**Hastalardaki karakteristik özellikler**
Irk:
Beyaz ırk ile Asya ırkına mensup gönüllülerde farmakokinetik özellikler bakımından klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır.

Cinsiyet:
Demografik verilerin analizleri, cinsiyete göre farmakokinetik açısından fark olmadığını göstermektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Sorafenib esas olarak karaciğer tarafından elimine edilmektedir.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Hafif (Child-Pugh A) ya da orta derecede (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hepatoselüler karsinomu hastalarda sistemik maruz kalma düzeyleri, karaciğer bozukluğu olmayan hastalarda gözlenen aralık içindedir. Child-Pugh A ve Child-Pugh B olup hepatoselüler karsinomu olmayan hastalarda sorafenibin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerin farmakokinetiği ile benzerdir.
Sorafenib farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.2). Başlıca karaciğer aracılığıyla atıldığından bu hasta popülasyonunda maruziyet artabilir.

Böbrek yetmezliği:
Bir klinik farmakoloji çalışmasında sorafenibin farmakokinetiği, böbrek fonksiyonları normal olan olgulara ve hafif (CrCl 50-80 mL/dk), orta dereceli (CrCl 30 ile < 50 mL/dk) ya da diyaliz gerektirmeyen şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl < 30 mL/dk) olan olgulara tek doz 400 mg uygulamasından sonra değerlendirilmiştir. Sistemik sorafenibe maruz kalma ve renal fonksiyon arasında ilişki gözlenmemiştir. Hafif, orta dereceli ya da diyaliz gerektirmeyen şiddetli böbrek yetmezliği nedeniyle doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.2). Diyaliz gereken hastalardaki durum incelenmemiştir.

Yaşlılar (65 yaş üzeri):
Demografik verilerin analizleri, yaşa göre doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığını göstermektedir.

Pediyatrik hastalar:
Pediyatrik hastalara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

**5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**
Karsinojenez, Mutajenez, Fertilite bozukluğu
Sorafenibin klinik öncesi güvenlilik profili fareler, sıçanlar, köpekler ve tavşanlarda değerlendirilmiştir.

Tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, öngörülen klinik maruziyetin altındaki maruziyetlerde (EAA karşılaştırmaları doğrultusunda) çeşitli organlarda değişiklikler (dejenerasyon ve rejenerasyon) görülmüştür.

Genç ve büyümekte olan köpeklere tekrarlı doz uygulamasından sonra, kemik ve dişler üzerinde etkiler gözlenmiştir. Bu değişiklikler, günlük 600 mg/m$^2$ vücut yüzey alanı sorafenib dozunda (vücut yüzey alanı temelinde önerilen klinik doz olan 500 mg/m$^2$'nin 1,2 katına eşdeğer) femoral büyüme plağında düzensiz kalınlaşmalar, 200 mg/m$^2$/gün düzeyinde değişen büyüme plağına komşu kemik iliğinde hiposelülarite ve 600 mg/m$^2$/gün düzeyinde dentin bileşiminde değişikliklerden oluşmakta olup erişkin köpeklerde benzeri etkiler indüklenmemiştir.

Bir *in vitro* memeli hücresi çalışmasında (Çin hamsteri overleri), metabolik aktivasyon varlığında klastojenisite (kromozomal aberrasyonlar) için pozitif genotoksik etkiler elde



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

edilmiştir. Üretim prosesi sırasında oluşan ve aynı zamanda bitmiş ilaç hammaddesinde de bulunan (< %0,15) bir ara madde, bir *in vitro* bakteriyel hücre incelemesinde (Ames testi) mutajenez açısından pozitiftir. Sorafenib, Ames testinde (%0,34 düzeyinde ara madde) ve bir *in vivo* koşullarda fare mikronukleus incelemesinde genotoksik bulunmamıştır.

Sorafenib ile karsinojenesite çalışmaları yürütülmemiştir.

Sorafenib ile hayvanlarda fertilite üzerindeki etkiyi değerlendirme amaçlı spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir advers etki beklenebilir, çünkü hayvanlarda yürütülen tekrarlı doz çalışmaları, erkek ve dişi üreme organlarında değişimler olduğunu göstermiştir. Tipik değişimler, sıçanların testis, epididim, prostat ve seminal veziküllerinde dejenerasyon ve retardasyon bulgularından oluşmaktadır ve bu etkiler günlük 150 mg/m$^2$ vücut yüzey alanı sorafenib dozunda açık bir şekilde belirmiştir (vücut yüzey alanı temelinde önerilen 500 mg/m$^2$'lik klinik dozun yaklaşık üçte biri). Dişi sıçanlarda korpus luteumda santral nekroz ve overlerde foliküler gelişim duraklaması görülmüştür ve gözlenen en düşük etki düzeyi 30 mg/m$^2$/gün olmuştur. Köpeklerde 600 mg/m$^2$/gün dozunda testislerde tübüler dejenerasyon ve 1200 mg/m$^2$/gün dozunda oligospermi görülmüştür.

Sorafenibin sıçanlar ve tavşanlara uygulandığında embriyotoksik ve teratojen olduğu gösterilmiştir. Gözlenen etkiler maternal ve fetal vücut ağırlığında azalma, fetal rezorpsiyon sayısında artış ve eksternal ve viseral malformasyon sayısında artıştan oluşmaktadır. Sıçanlarda oral 6 mg/m$^2$/gün dozunda ve tavşanlarda 36 mg/m$^2$/gün dozunda advers fetal sonlanımlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.6).

Çevresel Risk değerlendirme çalışmaları, sorafenib tosilatın çevre açısından persistan, biyoakümülatif ve toksik olma potansiyeli olduğunu göstermiştir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz, PH102
Kroskarmeloz sodyum
Hipromeloz, 5 CPS 2910
Sodyum lauril sülfat
Magnezyum stearat

Opadry® TF Kırmızı 265F250018
Kalsiyum karbonat
Hidroksipropil metil selüloz (15mPas) 2910/Hipromelloz 2910
Makrogol/Polietilenglikol
Kırmızı demir oksit (E172)
Ferrosoferrik oksit/Siyah demir oksit (E172)

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

**6.3. Raf ömrü**
24 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**
Kuru bir ortamda 25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**
Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak OPA/ALU/PVC blister alüminyum folyo malzemeleri kullanılmıştır. Blisterler karton kutu içerisinde paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 4 blister (her bir blisterde 28 tablet) toplamda 112 tablet bulunmaktadır.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**
ZESOREN isimli tıbbi ürün çevre için potansiyel risk oluşturabilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**
Deva Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303
Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: deva@devaholding.com.tr

**8. RUHSAT NUMARASI**
2026/385

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
İlk ruhsat tarihi: 13.10.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 7BE3D6DE-DD78-489A-8561-7856A5F4C03E Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys