

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nexavar 200 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

200 mg szorafenib filmtablettánként (szorafenib-tozilát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

Vörös, kerek, bikonvex filmtabletta, az egyik oldalán a Bayer kereszt, a másikon „200” felirattal.

## **4. Klinikai jellemzők**

### **4.1 Terápiás javallatok**

#### Hepatocellularis carcinoma

A Nexavar májsejt carcinoma kezelésére javasolt (lásd 5.1 pont).

#### Vesesejtes carcinoma

A Nexavar olyan, előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, illetve akik ilyen kezelésre alkalmatlannak tekinthetők.

#### Differenciált pajzsmirigy carcinoma

A Nexavar progresszív, lokálisan előrehaladott vagy áttétes, differenciált (pappilaris/follicularis/Hürthle-sejtes) pajzsmirigy carcinomában szenvedő betegek kezelésére javasolt, akik refrakterek a radioaktív jódkezelésre.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Nexavar-kezelésnek a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett kell történnie.

#### Adagolás

A Nexavar javasolt adagja felnőtteknek 400 mg szorafenib (két darab 200 mg-os tablettá) naponta kétszer (amely összesen napi 800 mg adagnak felel meg).

A kezelést addig kell folytatni, amíg klinikailag kedvező hatású, illetve amíg tűrhetetlen toxicitás lép fel.

### Az adagolás módosítása

A feltételezett mellékhatások megszüntetéséhez szükségessé válhat a szorafenib-kezelés átmeneti felfüggesztése vagy az adag csökkentése.

Amennyiben a hepatocellularis carcinoma (HCC) és az előrehaladott vesesejtes carcinoma (RCC) kezelése során dóziscsökkentés szükséges, a Nexavar adagját naponta egyszer adott két darab 200 mg-os szorafenib tablettára kell csökkenteni (lásd 4.4 pont).

Ha a differenciált pajzsmirigy carcinoma (DTC) kezelése során dóziscsökkentés szükséges, akkor a Nexavar dózisát napi 600 mg szorafenibre kell csökkenteni, amit két részre kell osztani (két 200 mg-os és egy 200 mg-os tableta, 12 óra különbséggel bevéve).

Ha további dóziscsökkentés szükséges, akkor a Nexavar napi 400 mg szorafenibre csökkenthető, amit két részre kell osztani (két 200 mg-os tableta, 12 óra különbséggel bevéve), és szükség esetén ez tovább csökkenthető napi egyszer egy darab 200 mg-os tablettára. A nem hematológiai jellegű mellékhatások enyhülését követően, a Nexavar dózisa emelhető.

#### *Gyermekek*

A Nexavar biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### *Idős populáció*

Időskorban (65 év feletti betegeknél) nincs szükség az adagolás módosítására.

#### *Vesekárosodás*

Enyhe, közepes és súlyos vesekárosodás esetén nincs szükség az adagolás módosítására. Dialízist igénylő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 5.2 pont).

A renális diszfunkció által veszélyeztetett betegek esetén a folyadék- és elektrolit egyensúly ellenőrzése javasolt.

#### *Májkárosodás*

Child-Pugh A vagy B stádiumú (enyhe és közepes) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adag módosítása. Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nincs adat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A szorafenibet étkezés nélkül, vagy alacsony vagy közepes zsírtartalmú étkezéssel ajánlott bevenni.

Amennyiben a beteg magas zsírtartalmú ételt kíván fogyasztani, a szorafenib tablettákat az étkezés előtt legalább 1 órával vagy az étkezés után 2 órával kell bevenni. A tablettákat egy pohár vízzel kell lenyelni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Dermatológiai toxicitás

A szorafenib leggyakoribb gyógyszer mellékhatása a kéz-láb bőrreakció (palmaris-plantaris erythrodysesthesia) és a bőrképződés. A kéz-láb bőrreakció általában CTC-szerinti (Common Toxicity Criteria – általános toxicitási kritériumok) 1. és 2. fokú túlérzékenységi reakció, amely rendszerint a szorafenib-kezelés első hat hetében jelentkezik. A dermatológiai toxicitás helyi tüneti kezelésekkel, a szorafenib-terápia átmeneti felfüggesztésével és/vagy az adag módosításával, vagy súlyos, illetve makacs esetekben a szorafenib-kezelés tartós beszüntetésével tartható kézben (lásd 4.8 pont).

##### Hypertonia

A szorafenibvel kezelt betegeknél az artériás hipertonia gyakoribb előfordulását figyelték meg. A magas vérnyomás általában enyhe vagy közepes mértékű volt, a kezelés korai szakaszában alakult ki, és hagyományos antihypertensív terápiával kézben tartható volt. A vérnyomást rendszeresen monitorozni kell, illetve szükség esetén az elfogadott protokoll alapján megfelelő kezelést kell biztosítani. Súlyos vagy nem szűnő hipertonia esetén, vagy az antihypertensív terápia ellenére kialakult hypertoniás crisisben mérlegelni kell a szorafenib-kezelés tartós beszüntetését (lásd 4.8 pont).

##### Hypoglykaemia

Szorafenib-kezelés alatt beszámoltak vércukorszint-csökkenésről, ami egyes esetekben klinikai tünetekkel járt, és eszméletvesztés miatt kórházi ellátást igényelt. Tünetekkel járó hypoglykaemia esetén a szorafenib-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni. A cukorbeteg vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, annak érdekében, hogy a cukorbetegség kezelésére szolgáló készítmény adagját kell-e módosítani.

##### Haemorrhagia

A szorafenib beadása után fokozódhat a vérzékenység kockázata. Ha orvosi beavatkozást igénylő vérzés lép fel, akkor mérlegelni kell a szorafenib-kezelés tartós beszüntetését (lásd 4.8 pont).

##### Cardialis ischaemia és/vagy infarctus

Egy randomizált, placebo kontrolllos, kettős-vak vizsgálatban (1. vizsgálat, lásd 5.1 pont) a kezeléssel összefüggésben fellépő cardialis ischaemiás/infarctusos epizódok száma magasabb volt a szorafenib-csoportban (4,9%), mint a placebo-csoportban (0,4%). A 3. vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a kezeléssel összefüggésben fellépő cardialis ischaemiás/infarctusos epizódok száma 2,7% volt a szorafenib-csoportban, míg a placebo-csoportban ez 1,3% volt. Azokat a betegeket, akik instabil coronaria-betegségben szenvedtek, illetve, akik nemrégiben myocardialis infarctuson estek át, kizárták ezekből a vizsgálatokból. Azon betegeknél, ahol cardialis ischaemia/infarctus lépett fel a szorafenib-kezelés átmeneti vagy végleges felfüggesztését kell mérlegelni (lásd 4.8 pont).

##### QT-intervallum megnyúlás

Kimutatták, hogy a szorafenib megnyújtja a QT/QTc-intervallumot (lásd 5.1 pont), ami a kamrai arrhythmia megnövekedett kockázatához vezethet. A szorafenib óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akiknek megnyúlt a QTc-távolságuk, vagy a megnyúlás kialakulhat, mint például a veleszületett hosszú QT-szindrómában szenvedő betegek, olyan betegeknél, akik nagy kumulatív dózisu antraciklin-kezelésben részesülnek, olyan betegeknél, akik bizonyos antiarrhythmia gyógyszereket vagy egyéb olyan gyógyszereket szednek, amelyek a QT-megnyúlásához vezetnek, és azoknál, akiknek elektrolit-zavaraik vannak, pl. hypokalaemia, hypocalcaemia vagy hypomagnesaemia. Ezeknél a betegeknél a szorafenib alkalmazásakor mérlegelni kell a kezelés alatti elektrokardiogramm és az elektrolitok (magnézium, kálium, kalcium) időszakos monitorozását.

### Gastrointestinalis perforáció

A gastrointestinalis perforáció egy nem gyakori mellékhatás, amiről a szorafenibet szedő betegek kevesebb mint 1%-ánál számoltak be. Néhány esetben ez nem volt összefüggésbe hozható a nyilvánvaló intraabdominalis tumorról. A szorafenib-kezelést ilyenkor fel kell függeszteni (lásd 4.8 pont).

### Májkárosodás

A Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. Mivel a szorafenib főként a májon keresztül ürül ki a szervezetből, a súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél fokozott gyógyszer-expozíció lehetséges (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Egyidejű warfarin-kezelés

Ritkán vérzéses epizódokról, illetve a nemzetközi normalizált arány (International Normalised Ratio – INR) emelkedéséről számoltak be olyan betegeknél, akik a szorafenib terápia idején egyidejűleg warfarint szedtek. Az egyidejű warfarin- vagy fenpropakumon-kezelésben részesülő betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a prothrombin idő, illetve az INR változásait, illetve figyelni kell a klinikai vérzéses epizódokat (lásd 4.5. és 4.8 pont).

### Sebgyógyulási szövődmények

Nem végeztek hivatalos vizsgálatokat a szorafenib sebgyógyulásra kifejtett hatásával kapcsolatban. Nagyobb sebészeti beavatkozások előtt, elővigyázatossági intézkedésként javasolt átmenetileg felfüggeszteni a szorafenib-kezelést. Korlátozottak a klinikai tapasztalatok azt illetően, hogy a sebészeti beavatkozás után mennyi idő múlva célszerű a kezelést folytatni. Ezért nagyobb műtétet követően a megfelelő sebgyógyulás függvényében, klinikai mérlegelés alapján kell döntenie a szorafenib-kezelés folytatásáról.

### Idős populáció

Veseelégtelenség előfordulásáról számoltak be. Mérlegelni kell a vesefunkció monitorozását.

### Gyógyszerkölcsönhatás

A szorafenib óvatosan adható együtt olyan készítményekkel, amelyek fő lebomlási/kiürülési útja az UGT1A1 (pl. irinotekán) vagy az UGT1A9 útvonal (lásd 4.5 pont).

Óvatosság ajánlott, amikor a szorafenibet docetaxellel adják együtt (lásd 4.5 pont).

A neomicin vagy más – a gastrointestinalis mikroflóra jelentős ökológiai zavarát előidéző – antibiotikumok egyidejű alkalmazása a szorafenib csökkent biohasznosulásához vezethet (lásd 4.5 pont). A szorafenib csökkent plazma koncentrációja által okozott kockázatot figyelembe kell venni az antibiotikum kezelés megkezdése előtt.

A laphámsejtes tüdőrákban szenvedő betegek esetén magasabb halálozást jelentettek a szorafenib és platina-alapú kemoterápia kombinációban történő alkalmazásakor. Két randomizált, nem-kissejtes tüdőrákban szenvedő, laphámsejtes karcinomás betegek alcsoportját értékelő klinikai vizsgálat alapján azt találták, hogy a karboplatin/paklitaxel-kezelésben részesülő, hozzáadott terápiaként szorafenibdel kezelt betegek esetén a teljes túlélés relatív házárda 1,81 (95%-os CI 1,19-2,74), míg a gemcitabin/ciszplatin kezelésben részesülő, hozzáadott terápiaként szorafenibdel kezelt betegek esetén a teljes túlélés relatív házárda 1,22 (95%-os CI 0,82; 1,80) volt. Egyetlen halálokozás sem dominált, de nagyobb gyakorisággal jelentkezett légzési elégtelenség, vérzés és fertőzésekkel kapcsolatos nemkívánatos esemény a szorafenib platina-alapú kemoterápiához történő hozzáadásakor.

## Betegségspecifikus figyelmeztetések

### Differenciált pajzsmirigy carcinoma (DTC)

A kezelés megkezdése előtt javasolt, hogy a kezelőorvos gondosan értékelje az adott beteg prognózisát, figyelembe véve a lézió maximális méretet (lásd 5.1 pont), a betegséggel összefüggő tüneteket (lásd 5.1 pont), valamint a progresszió ütemét.

A feltételezett mellékhatások kezelése a szorafenib-terápia átmeneti megszakítását vagy a dózis csökkentését teheti szükségessé. Az 5. vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a vizsgálati alanyok 37%-ánál szakították meg a gyógyszer adagolását és 35%-uknál történt dóziscsökkentés már a szorafenib-kezelés 1. ciklusa során.

A dóziscsökkentések csak részben voltak sikeresek a mellékhatások enyhítése tekintetében. Ezért az előny és kockázat ismételt értékelése ajánlott, amelynek során figyelembe veszik a daganatellenes hatást és a tolerálhatóságot.

### *Haemorrhagia DTC esetén*

A vérzés potenciális kockázata miatt a DTC-ben szenvedő betegeknél a trachealis, bronchialis és oesophagealis beszűrődést helyileg kell kezelni a szorafenib alkalmazását megelőzően.

### *Hypocalcaemia DTC esetén*

DTC-ben szenvedő betegeknél a szorafenib alkalmazása esetén a vér kalciumszintjének szoros monitorozása ajánlott. Klinikai vizsgálatok során a hypocalcaemia gyakoribb és súlyosabb volt a DTC-ben szenvedő betegeknél, különösen, ha a kórtörténetben hypoparathyreosis szerepelt, összehasonlítva a vesesejtes vagy hepatocellularis carcinomában szenvedő betegekkel. 3. és 4. fokú hypocalcaemia a DTC-ben szenvedő, szorafenibvel kezelt betegek 6,8 illetve 3,4%-ában fordult elő (lásd 4.8 pont). A súlyos hypocalcaemiát a szövődmények, úgymint a QT-intervallum megnyúlása vagy torsade de pointes (lásd a QT-intervallum megnyúlás című pontot) megelőzése végett korrigálni kell.

### *TSH szuppresszió DTC esetén*

Az 5. vizsgálatban (lásd 5.1 pont), a TSH-szint 0,5 mU/l felé történő emelkedését észlelték a szorafenibvel kezelt betegeknél. Amennyiben DTC-ben szenvedő betegeknél alkalmazzák a szorafenibet, akkor a TSH-szint szoros monitorozása ajánlott.

### Vesesejtes carcinoma

Az MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognosztikai csoport szerinti magas kockázatú betegeket nem vonták be a vesesejtes carcinoma fázis III klinikai vizsgálatába (lásd az 1. vizsgálatot az 5.1 pontban), így ezen betegek előny-kockázat profilját nem értékelték.

### Információ az egyes összetevőkről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Enzim induktorok

Egyszeri szorafenib adag beadását megelőző 5 napban rifampicin alkalmazása átlagosan 37%-kal csökkentette a szorafenib AUC-értékét. Egyéb, a CYP3A4 izoenzim aktivitását és/vagy a glukuronidációt serkentő induktorok (pl. Hypericum perforatum azaz közönséges orbáncfű, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál, dexametazon) ugyancsak fokozhatják a szorafenib lebomlását, ezzel csökkentve a szorafenib koncentrációt.

### CYP3A4 inhibitorok

7 napon át, napi egyszer adott ketokonazol – a CYP3A4 hatékony inhibitora – egészséges férfi önkéntesekben nem okozott változást az egyszeri 50 mg szorafenib átlagos AUC-ben. Ezen adatok alapján feltételezhető, hogy a szorafenib és a CYP3A4 inhibitorok között nem alakul ki farmakokinetikai kölcsönhatás.

### CYP2B6, CYP2C8 és CYP2C9 szubsztrátok

A szorafenib *in vitro* hasonló potenciállal gátolta a CYP2B6, CYP2C8 és CYP2C9 izoenzimeket. Mindemellett klinikai farmakokinetikai vizsgálatokban napi kétszer 400 mg szorafenib és ciklofoszfamid (CYP2B6 szubsztrát) vagy paklitaxel (CYP2C8 szubsztrát) egyidejű alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős gátlást. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy a napi kétszeri 400 mg javasolt dózisban adott szorafenib *in vivo* valószínűleg nem inhibitora a CYP2B6 vagy CYP2C8 izoenzimeknek. Továbbá a szorafenibbel és warfarinnal (CYP2C9 szubsztrát) történő egyidejű kezelés a placebohoz viszonyítva nem eredményezett változásokat az átlagos PT-INR-ben. Így a szorafenib klinikailag releváns *in vivo* CYP2C9-gátlásának kockázata is várhatóan alacsony. Ettől függetlenül, a warfarinnal vagy fenpropumonnal kezelt betegek INR-értékét rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

### CYP3A4, CYP2D6 és CYP2C19 szubsztrátok

A szorafenib és midazolám (citokróm CYP3A4 szubsztrát), dextrometorfán (citokróm CYP2D6 szubsztrát) vagy omeprazol (citokróm CYP2C19 szubsztrát) együttes alkalmazása nem módosította ezen hatóanyagok koncentrációját. Ez azt jelzi, hogy a szorafenib nem inhibitora és nem induktora ezeknek a citokróm P450 izoenzimeknek. Ezért nem várható klinikai farmakokinetikai interakció a szorafenib és ezen enzimek szubsztrátjai között.

### UGT1A1 és UGT1A9 szubsztrátok

*In vitro*, a szorafenib az UGT1A1-en és az UGT1A9-en keresztül gátolta a glükuronidációt. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége nem ismert (lásd alább és 4.4 pont).

### *In vitro* CYP enzim indukciós vizsgálatok

a CYP1A2 és a CYP3A4 aktivitása nem változott, amikor emberi hepatocytákat szorafenibbel kezeltek, amely azt jelzi, hogy a szorafenib feltehetőleg nem induktora a CYP1A2 és a CYP3A4 izoenzimeknek.

### P-gp-szubsztrátok

A szorafenib *in vitro* gátló hatást mutatott a p-glikoprotein (P-gp) transzportfehérjére. Nem zárható ki, hogy a P-gp szubsztrátjainak, például a digoxinnak a plazmakoncentrációja emelkedni fog, ha szorafenibbel egyidejűleg alkalmazzák.

### Egyéb daganatellenes készítménnyel való együttes alkalmazás

A klinikai vizsgálatok során a szorafenibet többféle daganatellenes készítménnyel együtt adva próbálták ki, így pl. gemcitabinnal, ciszplatinnal, oxaliplatinnal, paklitaxellel, karboplatinval, kapecitabinnal, doxorubicinnal, irinotekánnal és docetaxellel és ciklofoszfamiddal, utóbbiakat szokásos adagolásban alkalmazva. A szorafenibnek nem volt klinikailag releváns hatása a gemcitabin, a ciszplatin, a karboplatin, az oxaliplatin és a ciklofoszfamid farmakokinetikájára.

### Paklitaxel/karboplatin

- Paklitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) és karboplatin (AUC = 6) szorafenibbel (naponta kétszer ≤ 400 mg) történő együttes adása, a szorafenib adagolásában tartott 3-napos szünettel adva (a paklitaxel és a karboplatin adása napján és az azt megelőző két napon), nem gyakorolt jelentős hatást a paklitaxel farmakokinetikájára.
- A paklitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>, 3-hetente egyszer) és a karboplatin (AUC = 6) szorafenibbel (naponta kétszer 400 mg, a szorafenib adagolásában tartott szünet nélkül) történő együttes adása a szorafenib-expozíció 47%-os emelkedését, a paklitaxel-expozíció 29%-os emelkedését és a 6-OH paklitaxel-expozíció 50%-os emelkedését eredményezte. A karboplatin farmakokinetikája változatlan maradt.

Ezek az adatok arra utalnak, hogy nem szükséges a dózis módosítása, ha a paklitaxelt és karboplatint szorafenibbel a szorafenib adagolásában tartott 3-napos szünettel (a paklitaxel és a karboplatin adása napján és az azt megelőző két napon) együtt adagolják. A szorafenib adagolásában tartott szünet nélküli együttes adagolás esetén a szorafenib- és a paklitaxel-expozíció emelkedésének klinikai jelentősége nem ismert.

### Kapecitabin

A kapecitabin (naponta kétszer 750-1050 mg/m<sup>2</sup>, minden 21 nap 1-14 napján) és a szorafenib (naponta kétszer 200 vagy 400 mg, folyamatos, megszakítás nélküli adása) együttes alkalmazása nem okozott jelentős változást a szorafenib expozíciójában, de 15-50%-kal növelte a kapecitabin expozícióját, és 0-52%-kal növelte az 5-FU expozícióját. Ezeknek, a kapecitabin és az 5-FU expozíciójában a szorafenibbel történő együttes adásakor bekövetkező kicsi, közepes mértékű emelkedéseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

### Doxorubicin/Irinotekán

Szorafenib és doxorubicin együttes alkalmazása az utóbbi hatóanyag esetében az AUC 21%-os emelkedését eredményezte. Irinotekánnal együtt alkalmazva, melynek aktív metabolitja, az SN-38 ugyancsak az UGT1A1 útvonalon bomlik tovább, az SN-38-AUC 67-120%, az irinotekán-AUC 26-42% növekedést mutatott. A fenti eredmények klinikai jelentősége nem ismert (lásd 4.4 pont).

### Docetaxel

A docetaxelt (21 naponta egyszer 75 vagy 100 mg/m<sup>2</sup>-t adva) szorafenibbel együtt adva (naponta kétszer 200 mg vagy kétszer 400 mg-ot beadva, a docetaxel 21 napos ciklus 2. napjától a 19. napjáig, 3 napos szünettel a docetaxel adagolás környékén) 36-80%-kal emelte meg a docetaxel AUC-értékét és 16-32%-kal növelte a docetaxel C<sub>max</sub>-értékét. A szorafenib óvatosan adható együtt docetaxellel (lásd 4.4 pont).

### Más szerekkel történő kombináció

#### *Neomicin*

A neomicin – a gastrointestinalis flóra eradikálására alkalmazott nem-szisztémás mikrobaellenes szer – egyidejű alkalmazása befolyásolja a szorafenib enterohepatikus körforgását (lásd 5.2 pont, Lebomlás és kiürülés), ami csökkent szorafenib expozícióhoz vezet. Öt napos neomicin-kezelésben részesülő egészséges önkéntesekben a szorafenib átlagos expozíciója 54%-kal csökkent. Más antibiotikumok hatását nem vizsgálták, de az valószínűleg a glukuronidáz aktivitással rendelkező mikroorganizmusokat gátló képességüktől függhet.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a szorafenib tekintetében. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak, ideértve a malformációkat is (lásd 5.3 pont). Patkányokban kimutatták, hogy a szorafenib és metabolitjai átjutnak a placentán, és várhatóan magzati károsodást okoznak. A szorafenibet a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak ha arra egyértelműen szükség van, gondosan mérlegelve az anya állapotát és a magzati kockázatot.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a szorafenib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Állatkísérletekben a szorafenib és metabolitjai kiválasztódtak az anyatejbe. Tekintettel arra, hogy a szorafenib károsíthatja a csecsemő növekedését és fejlődését (lásd 5.3 pont), a szorafenib-kezelés idején a nők nem szoptathatnak.

### Termékenység

Állatkísérletek eredményei továbbá arra utalnak, hogy a szorafenib csökkenti a férfiak nemzőképességét, illetve a nők fogamzóképességét (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nincs arra bizonyíték, hogy a szorafenib befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A legfontosabb súlyos mellékhatások a myocardialis infarctus/ischaemia, gastrointestinalis perforatio, gyógyszer indukálta hepatitis, haemorrhagia és a hypertonia/hypertoniás krízis voltak.

A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, kimerültség, alopecia, fertőzés, a kéz-láb bőrreakció (a MedDRA terminológia szerint palmo-plantaris erythrodysaesthesia) és a kiütés voltak.

Az összetett klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatásokat az 1. táblázat tartalmazza (a MedDRA) szervrendszer és gyakoriság szerinti csoportosításában. A gyakorisági csoportok a következők: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$ - $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

### 1. táblázat: Az összetett klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél jelentett és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származó mellékhatások

Szervrendszer-enkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	fertőzés	folliculitis			

Szervrendszer- enkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lymphopenia	leukopenia neutropenia anaemia thrombo- cytopenia			
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenységi reakciók (pl. bőrreakciók, csalánkiütés) anaphylaxiás reakció	angiooedema	
Endokrin betegségek és tünetek		hypothyreosis	hyperthyreosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	anorexia hypo- phosphataemia	hypocalcaemia hypokalaemia hyponatraemia hypoglykaemia	dehydratio		
Pszichiátriai kórképek		depresszió			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		perifériás szenzoros neuropathia dysgeusia	reverzibilis hátulsó leuko- encephalopathia*		encephalopathia <sup>o</sup>
A fül és az egyensúly- érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pangásos szív- elégtelenség* myocardialis ischaemia és infarctus*		QT-megnyúlás	
Érbetegségek és tünetek	haemorrhagia (ideértve gastrointestinal is-*, légúti-* és agyvérzés*) hypertonia	kipirulás	hypertoniás crisis*		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		orrfolyás dysphonia	interstitialis tüdőbetegség jellegű esetek* (pl. pneumonitis, irradiációs pneumonitis, akut légzési distress, stb.)		

Szervrendszer- enkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés hányinger hányás székrekedés	stomatitis (pl. szájszáraz- ság, glossodynia) dyspepsia dysphagia gastrooesophage alis reflux- betegség	pancreatitis gastritis gastrointestinalis perforatiók*		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			megemelkedett bilirubinszint és sárgaság, cholecystitis, cholangitis	gyógyszer indukálta hepatitis*	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	száraz bőr kiütés alopecia kéz-láb bőrreakció** erythema viszketés	keratoacanthoma/ laphámsejtes bőrrák hólyagos dermatitis akne a bőr hámlása hyperkeratosis	ekzema erythema multiforme	a besugárzott bőr túlérzékenysége („radiation recall dermatitis”) Stevens- Johnson szindróma leukocytoclasti cus vasculitis toxicus epidermalis necrolysis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	ízületi fájdalom	izomfájdalom izomgörcsök		rhabdomyolysis	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		veseelégtelenség proteinuria		nefrózis szindróma	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		merevedési zavar	gynaecomastia		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	kimerültség fájdalom (beleértve a száj, hasi és csontfájdalmat, daganatfájdalm at és fejfájást) láz	asthenia influenza-szerű megbetegedés nyálkahártya- gyulladás			

Szervrendszer- enkénti csoportosítás	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	testsúlycsökke- nés fokozott amilázaktivitás fokozott lipázaktivitás	átmeneti transzaminázakti- vítás-fokozódás	átmeneti alkalikus foszfatázaktivitás fokozódás a vérben kóros INR, kóros protrombinszint		

\* A mellékhatások életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek lehetnek. Ezek az eseményeknek nem gyakoriak vagy a nem gyakorinál is ritkábban fordulnak elő.

\*\* A kéz-láb bőrreakció a palmaris-plantaris erythrodysaesthesia szindrómának felel meg a MedDRA terminológia szerint.

◦ Az eseteket a forgalomba hozatalt követően jelentették.

### További információk egyes mellékhatásokkal kapcsolatban

#### *Pangásos szívelégtelenség*

A cég által szponzorált klinikai vizsgálatok során a pangásos szívelégtelenséget a szorafenibbel kezelt betegek (N=2276) 1,9%-ánál jelentették nemkívánatos eseményként. A 11 213. számú (RCC) vizsgálatban a pangásos szívelégtelenséget a szorafenibbel kezelt betegek 1,7%-ánál és a placebót kapó betegek 0,7%-ánál jelentették mellékhatásként. A 100 554. számú (HCC) vizsgálatban a szorafenibbel kezelt betegek 0,99%-ánál és a placebót kapó betegek 1,1%-ánál jelentettek ilyen mellékhatást.

#### *A speciális betegcsoportokkal kapcsolatos további információk*

A klinikai vizsgálatok során bizonyos gyógyszer mellékhatások, úgymint a kéz-láb bőrreakció, hasmenés, alopecia, testsúlycsökkenés, hypertonia, hypocalcaemia és keratoacanthoma/a bőr laphámsejtes carcinomája, lényegesen nagyobb gyakorisággal fordultak elő differenciált pajzsmirigy carcinomában szenvedő betegeknél, mint a vesesejtes vagy hepatocellularis carcinomás betegekkal végzett vizsgálatokban.

### Laboratóriumi vizsgálatok eltérései HCC-s (3. vizsgálat) és RCC-s (1. vizsgálat) betegek körében

Gyakran számoltak be emelkedett lipáz- és amilázértékekről. Common Toxicity Criteria Adverse Event (CTCAE) 3. és 4. fokú lipázaktivitás emelkedés fordult elő a szorafenibbel kezelt csoportban a betegek 11%-ánál az 1. vizsgálatban (RCC) ill. 9%-ánál a 3. vizsgálatban (HCC) szemben a placebo-csoportban megfigyelt 7%-kal ill. 9%-kal. CTCAE 3. és 4. fokú amilázaktivitás emelkedésről számoltak be a szorafenibbel kezelt csoportban a betegek 1%-ánál az 1. vizsgálatban ill. 2%-ánál a 3. vizsgálatban. szemben a mindkét placebo-csoportban megfigyelt 3%-kal. Az 1. vizsgálatban klinikai pancreatitis megjelenéséről számoltak be a 451 szorafenib-kezelésben részesülő beteg közül 2 esetben (CTCAE 4. fokú), míg a 3. vizsgálatban 297 szorafenib-kezelésben részesülő beteg közül 1 esetben (CTCAE 2. fokú), illetve az 1. vizsgálat placebo-csoportjában 451 beteg közül 1 esetben (CTCAE 2. fokú).

A hypophosphataemia nagyon gyakran volt megfigyelhető a laboratóriumi vizsgálatok során, a szorafenibbel kezelt betegek 45%-ánál, ill. 35%-ánál fordult elő az 1. és a 3. vizsgálatban, szemben a placebót kapó csoport 12%-ával, ill. 11%-ával az 1. és a 3. vizsgálatban. CTCAE 3. fokú hypophosphataemia (1-2 mg/dl) az 1. vizsgálatban a szorafenibbel kezelt csoportban a betegek 13%-ánál, illetve a placebo-csoportban lévő betegek 3%-ánál fordult elő, míg a 3. vizsgálatban a szorafenibbel kezelt csoportban a betegek 11%-ánál, illetve a placebo-csoportban lévő betegek 2%-ánál fordult elő. CTCAE 4. fokú hypophosphataemiáról (< 1 mg/dl) az 1. vizsgálatban sem a szorafenibbel kezelt csoportban, sem a placebo-csoportban nem számoltak be, míg a 3. vizsgálatban a placebo-csoportban 1 eset fordult elő. A szorafenib-kezelés alatt fellépő hypophosphataemia eredete ismeretlen.

CTCAE 3. és 4. fokú laboratóriumi eltérések a szorafenibbel kezelt betegek  $\geq$  5%-ánál fordultak elő, beleértve a lymphopeniát és a neutropeniát.

Hypocalcaemiáról az 1. és 3. vizsgálatok során a szorafenibbel kezelt betegek 12%-ánál és 26,5%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 7,5%-ánál illetve 14,8%-ánál számoltak be. A jelentett hypocalcaemia többnyire enyhe fokú volt (CTCAE 1. és 2. fokú). CTCAE 3. fokú hypocalcaemia az 1. és 3. vizsgálatok során (6,0-7,0 mg/dl) a szorafenibbel kezelt betegek 1,1%-ánál és 1,8%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 0,2%-ánál és 1,1%-ánál, míg 4. fokú hypocalcaemia (<6,0 mg/dl) a szorafenibbel kezelt betegek 1,1%-ánál és 0,4%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,5%-ánál és 0%-ánál fordult elő. A szorafenibbel kapcsolatos hypocalcaemia etiológiája nem ismert.

Az 1. és 3. vizsgálatban csökkent káliumszintet figyeltek meg a szorafenibbel kezelt betegek 5,4 illetve 9,5%-ánál, míg a placebót kapottaknál ez az érték sorrendben 0,7 és 5,9% volt. A jelentett hypokalaemiás esetek többnyire enyhe fokúak voltak (CTCAE 1. fokú). Ezekben a vizsgálatokban CTCAE 3. fokú hypokalaemia a szorafenibbel kezelt betegek 1,1 és 0,4%-ánál, míg a placebo-csoportban a betegek 0,2 és 0,7%-ánál lépett fel. CTCAE 4. fokú hypokalaemiáról nem számoltak be.

#### Laboratóriumi vizsgálatok eltérései DTC-s betegeknél (5. vizsgálat)

A szorafenibbel kezelt betegek 35,7%-ánál számoltak be hypocalcaemiáról, míg a placebóval kezelt betegeknél ez az arány 11,0% volt. A hypocalcaemiás esetek többsége enyhe fokú volt. A CTCAE szerinti 3. fokú hypocalcaemia a szorafenibbel kezelt betegek 6,8%-ánál, míg a placebo csoport betegeinek 1,9%-ánál fordult elő, továbbá a CTCAE szerinti 4. fokú hypocalcaemia a szorafenibbel kezelt betegek 3,4%-ánál, míg a placebo csoport betegeinek 1,0%-ánál fordult elő.

Az 5. vizsgálat során észlelt és klinikailag releváns egyéb laboratóriumi eltérések a 2. táblázatban kerülnek feltüntetésre.

#### **2. táblázat: DTC-s betegeknél (5. vizsgálat), a kettős-vak időszakban jelentett, a kezeléssel összefüggésben fellépő laboratóriumi vizsgálati eltérések**

Laboratóriumi paraméter, (a vizsgált minták %-ában)	Szorafenib N=207			Placebo N=209		
	Összes súlyossági fok*	3. fokú *	4. fokú *	Összes súlyossági fok*	3. fokú*	4. fokú *
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>						
Anaemia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Thrombocytopenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymphopenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>						
Hypokalaemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypophosphataemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>						
Emelkedett bilirubinszint	8,7	0	0	4,8	0	0
Emelkedett ALT-szint	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Emelkedett AST-szint	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>						
Emelkedett amilázsint	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Emelkedett lipázsint	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

\* A nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), 3.0-ás változat

\*\* A szorafenib alkalmazása mellett előforduló hypophosphataemia etiológiája nem ismert.

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túladagolás**

A szorafenib túladagolás esetén nincs specifikus kezelés. A szorafenib klinikailag vizsgált napi maximális adagja kétszer 800 mg. Az ennél az adagnál megfigyelt mellékhatások főként a hasmenés és a bőrtünetek voltak. Túladagolás gyanúja esetén a szorafenib-kezelést abba kell hagyni, és szükség esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok. ATC kód: L01XE05

A szorafenib egy multikináz inhibitor, amely *in vitro* és *in vivo* körülmények között is anti-proliferatív és anti-angiogén hatásúnak bizonyult.

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A szorafenib egy multikináz inhibitor, amely *in vivo* csökkentette a daganatos sejtek proliferációját. A szorafenib gátolja a daganat növekedését számos humán xenograft esetén csecsemőmirigy nélküli egerekben, amely hatás a daganat angiogenezisének csökkenésével társul. A szorafenib gátolja a tumorsejtekben lévő célpontok aktivitását (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT és FLT-3), illetve a daganat érellátásában lévőket (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 és PDGFR- $\beta$ ). A RAF kinázok szerin/treonin kinázok, míg a c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 és a PDGFR- $\beta$  receptor tirozin kinázok.

#### Klinikai hatásosság

A szorafenib klinikai biztonságosságát és hatásosságát májsejt carcinomában (HCC), előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes carcinomában (RCC), valamint differenciált pajzsmirigy carcinomában (DTC) szenvedő betegek esetében vizsgálták.

#### Májsejt carcinoma

A 3. vizsgálat (100554-es vizsgálat) egy III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 602 májsejt carcinomában szenvedő beteggel elvégzett vizsgálat volt. A szorafenibbel kezelt betegek és a placebo-csoportba tartozó betegek demográfiai és a betegségre vonatkozó kiindulási adatai az ECOG status (status 0: 54% vs. 54%, status 1: 38% vs. 39%, status 2: 8% vs. 7%), a TNM-stádium (I. stádium < 1% vs. < 1%, II. stádium: 10,4% vs. 8,3%, III. stádium: 37,8% vs. 43,6%, IV. stádium 50,8% vs. 46,9%), valamint a BCLC-stádium (B stádium: 18,1% vs. 16,8%, C stádium: 81,6% vs. 83,2%, D stádium: < 1% vs. 0%) tekintetében hasonlóak voltak.

A vizsgálatot a teljes túlélés (overall survival – OS) egy előre tervezett interim analízisét követően fejezték be, amikor az OS-érték átlépte az előre meghatározott hatékonysági küszöböt. Ez az OS-analízis a szorafenib statisztikailag szignifikáns előnyét mutatta ki a placebóval szemben (relatív házárd: 0,69,  $p = 0,00058$ , lásd 3. táblázat).

Ebben a vizsgálatban csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre Child-Pugh B stádiumú májkárosodásban szenvedő betegek esetében, míg csupán egyetlen, Child-Pugh C stádiumú májkárosodásban szenvedő beteg került bevonásra.

### 3. táblázat: A 3. vizsgálat (100554.) hatékonysági eredményei májsejt carcinomában

Hatékonysági Paraméter	Szorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-érték	HR (95% CI)
Túlélési idő (OS) [medián, hetek (95% CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
A progresszióig eltelt idő (TTP) [medián, hetek (95% CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI=konfidencia intervallum, HR=relatív hazard (szorafenib placebóval szemben)

\* statisztikailag szignifikáns ahol a p-érték az előre meghatározott 0,0077 O'Brien Fleming határérték alatt maradt

\*\* független radiológiai értékelés

Egy második III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat (a 4-es 11849 sz. vizsgálat) során értékelték a szorafenib klinikai hatékonyságát 226 előrehaladott májsejt carcinomában szenvedő beteg esetében. Ez a vizsgálat – amit Kínában, Koreában és Taivanon végeztek - megerősítette a 3. vizsgálat eredményeit a szorafenib kedvező haszon-kockázat profiljára vonatkozóan (HR (OS) 0,68, p=0,01414).

Az előre meghatározott rétegződési faktorok (ECOG status, a makroszkópikus vaszkuláris invázió jelenléte vagy hiánya, és/vagy extrahepatikus tumor terjedés) vonatkozásában a HR a 3. és a 4. vizsgálatban egyaránt következetesen a szorafenib esetében volt kedvezőbb a placebohoz képest. A felderítő alcsoport analízisek azt mutatták, hogy a kiinduláskor távoli metasztázissal rendelkező betegek esetében a kezelés hatékonysága kevésbé volt kifejezett.

#### Vesesejtes carcinoma

A szorafenib biztonságosságát és hatásosságát előrehaladott stádiumú vesesejtes carcinomában (RCC) szenvedő betegeknél 2 klinikai vizsgálatban vizsgálták.

Az 1. vizsgálat (11213. sz. vizsgálat) egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollós, 903 beteggel elvégzett vizsgálat volt. Kizárólag olyan betegeket vontak be, akik egyértelműen vesesejtes carcinomában szenvedtek, és akik alacsony vagy közepes MSKCC (Memorial Sloan Kettering rákközpont) prognosztikai csoportba tartoztak. Az elsődleges végpont a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés (PFS) voltak.

A betegeknél a felénél az ECOG teljesítmény státusz 0 volt, a másik fele pedig alacsony MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognosztikai csoportba tartozott.

A PFS kiértékelését egy független radiológusokból álló csoport végezte a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - Terápiás válasz értékelési kritériumok, szolid tumorok esetén) kritériumok alapján, akik a betegek kezelési módját nem ismerték. A PFS elemzést 769 betegnél 342 alkalommal végezték el. Az átlagos PFS azoknál a betegeknél, akiket a szorafenib-csoportba randomizáltak 167 nap volt, míg a placebo-csoportban 84 nap (HR = 0,44; 95% CI: 0,35 - 0,55; p < 0,000001). Az életkor, az MSKCC prognosztikai csoport státusz, az ECOG pontszám és a korábbi kezelés nem befolyásolták a kezelés hatásának mértékét.

Az általános túlélés időközi elemzését (második időközi elemzés) a 903 betegből 367 elhalálása után végezték el. A névleges alfa-érték ennél az elemzésnél 0,0094 volt. A medián túlélés 19,3 hónap volt a szorafenib-csoportba randomizált betegek körében és 15,9 hónap a placebo-csoportban (HR = 0,77; 95%-os CI: 0,63 - 0,95; p = 0,015). Az elemzés idején mintegy 200 beteget helyeztek át a placebo-csoportból a szorafenib-csoportba (keresztezett vizsgálat).

A 2. vizsgálat egy II. fázisú, kezelés-megszakításos vizsgálat volt áttétes betegek körében, amelybe a vesesejtes carcinoma (RCC) is beletartozott. Azokat a betegeket, akiknek betegsége stabilnak mutatkozott a szorafenib terápia mellett, placebo, illetve további szorafenib-kezelési csoportba randomizálták. Az RCC-s betegek progressziómentes túlélése szignifikánsan hosszabb volt a szorafenib-kezelési csoportban (163 nap), mint a placebo-csoportban (41 nap) ( $p = 0,0001$ , HR (relatív házárd) = 0,29).

#### Differenciált pajzsmirigy carcinoma (DTC)

Az 5. vizsgálat (14295. sz. vizsgálat) egy III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt, melyet 417, lokálisan előrehaladott vagy áttétes DTC-ben szenvedő, radioaktív jódra refrakter betegen végeztek. A RECIST kritériumok alkalmazásával, titkosított és független radiológiai leletezéssel értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt a vizsgálat elsődleges végpontja. A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés (OS), a daganat válaszánya és válasz időtartama. Progresszió után a betegek nyílt módon szorafenibet kaphattak.

A betegeket abban az esetben vonták be a vizsgálatba, ha a bevonás előtti 14 hónapban progressziót észleltek, és a DTC-jük refrakter volt a radioaktív jódra (RAI). A RAI-ra refrakter DTC a meghatározás szerint azt jelentette, hogy a lézió nem mutatott jódfelvételt a RAI-val végzett vizsgálat során, vagy a kumulatív RAI dózisa  $>22,2$  GBq volt, vagy a RAI-kezelést követően progressziót észleltek a bevonástól számított 16 hónapon belül, vagy két RAI-kezelést követően, az egymástól számított 16 hónapon belül.

A kiindulási demográfiai adatok és a betegjellemzők megfelelően kiegyensúlyozottak voltak mindkét kezelési csoport vonatkozásában. Áttétek a tüdőben a betegek 86%-ánál, a nyirokcsomókban a betegek 51%-ánál, míg a csontokban a betegek 27%-ánál voltak. A radioaktív jóddal leadott, kumulatív aktivitásának mediánja a bevonást megelőzően körülbelül 14,8 GBq volt. A betegek többségének papillaris carcinómája (56,8%) volt, amit gyakoriságban a follicularis (25,4%) és a rosszul differenciált carcinoma (9,6%) követett.

A PFS medián időtartama 10,8 hónap volt a szorafenib-csoportban a placebo-csoport 5,8 hónapos értékéhez képest (HR=0,587, 95% konfidencia-intervallum (CI): 0,454, 0,758; egyoldalas  $p < 0,0001$ ).

A szorafenib PFS-re kifejtett hatása egyenletes és a földrajzi régiótól, 60 év feletti vagy alatti életkortól, nemtől, szövettani altípustól és a csontáttétek jelenlététől vagy hiányától független volt.

Egy, a végső PFS analízis adatgyűjtését lezáró időpont után 9 hónappal végzett teljes túlélési analízis során nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két kezelési csoport között a teljes túlélés vonatkozásában (a HR 0,884 volt; 95% CI: 0,633, 1,236, egyoldalas  $p$ -érték: 0,236). A medián OS-t nem érték el a szorafenib karban és az 36,5 hónap volt a placebo karban. A placebo karba randomizált 157 beteg (75%) és a szorafenib karba randomizált 61 beteg (30%) kapott nyílt módon szorafenibet.

A kettős-vak szakasz során a kezelés medián időtartama 46 hét (tartomány: 0,3-135) volt a szorafenibet, míg 28 hét (tartomány: 1,7-132) volt a placebót kapott betegek körében.

A RECIST szerinti teljes választ (CR) nem észleltek. A teljes válaszánya (CR + részleges válasz (PR) független radiológiai értékelésenként magasabb volt a szorafenib csoportban (24 beteg, 12,2%), mint a placebo csoportban (1 beteg, 0,5%), egyoldalas  $p < 0,0001$ . A válasz medián időtartama 309 nap (95% CI: 226, 505 nap) volt a szorafenibvel kezelt, PR-t észlelő betegeknél.

A maximális daganatméret szerint végzett *post hoc* alcsoportelemzés a PFS vonatkozásában a szorafenib számára kedvező kezelési hatást igazolt a placebóval szemben olyan betegeknél, akiknek a maximális daganatmérete 1,5 cm vagy nagyobb volt (HR: 0,54 (95% CI: 0,41-0,71)), míg számszerűleg alacsonyabb hatást jelentettek azoknál a betegeknél, akiknél a maximális daganatméret 1,5 cm-nél kisebb volt (HR: 0,87 (95% CI: 0,40-1,89)).

A pajzsmirigy carcinoma kiinduláskori tünetei szerint végzett *post hoc* alcsoportelemzés a PFS vonatkozásában a szorafenib számára kedvező kezelési hatást igazolt a placebóval szemben, mind a szimptomás, mind az aszimptomás betegek esetén. A progressziómentes túlélés HR értéke 0,39 (95% CI: 0,21 – 0,72) volt azon betegek esetén, akiknek a kiinduláskor tünetei voltak és 0,60 (95% CI: 0,45 – 0,81) azon betegek esetén, akiknek a kiinduláskor nem voltak tüneteik.

## QT-intervallum megnyúlása

Egy klinikai farmakológiai vizsgálatban 31 betegnél mérték a kiindulási (vizsgálatot megelőző) és a vizsgálatot követő QT/QTc értékeket. Egyetlen 28-napos kezelési ciklust követően, a maximális szorafenib-koncentráció ideje alatt a QTcB meghosszabbodása  $4 \pm 19$  msec, és a QTcF meghosszabbodása  $9 \pm 18$  msec volt a vizsgálatot megelőző placebo-kezeléshez viszonyítva. A vizsgálatot követő EKG-monitorozás alatt (lásd 4.4 pont) egyik betegnél sem mutatkozott 500 msec feletti QTcB- vagy QTcF-érték.

## Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Nexavar vizsgálati eredmények benyújtási kötelezettségétől a vese- és vesemedence carcinoma (kivéve nephroblastoma, nephroblastomatosis, világossejtes sarcoma, mesoblasticus nephroma, renalis medullaris carcinoma és a vese rhabdoid tumora) és a máj- és intrahepaticus epeút carcinoma (kivéve hepatoblastoma) és differenciált pajzsmirigy carcinoma indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Feszívódás és eloszlás

A szorafenib tablettá beadását követően az orális oldatához viszonyított átlagos relatív biohasznosulás 38-49%. Az abszolút biohasznosulás nem ismert. Szájon át történő adást követően körülbelül 3 órán belül alakul ki a szorafenib maximális plazma-koncentrációja. Zsíros ételekkel együtt bevéve felszívódása 30%-kal csökken az éhgyomri bevitelhez képest.

Az átlagos  $C_{max}$  és AUC napi 2 x 400 mg adagok felett az arányosnál kisebb mértékben növekszik. A szorafenib humán plazmafehérje kötődése *in vitro* 99,5%.

7 napon át, napi többszöri szorafenib adag beadását követően az akkumuláció 2,5-7-szerese az egyszeri adag beadását követő akkumulációnak. A szorafenib 7 napon belül éri el a steady state plazmakoncentrációt, ahol az átlagos koncentrációk csúcs- és legalacsonyabb koncentráció aránya kevesebb, mint 2.

A napi kétszer 400 mg-os dózisban alkalmazott szorafenib egyensúlyi koncentrációit DTC-s, RCC-s és HCC-s betegeknek értékelték. A DTC-s betegeknek észlelték a legmagasabb átlagos koncentrációt (nagyjából kétszer akkora, mint az RCC-s és HCC-s betegeknek), bár az összes daganattípus esetén magas volt a variabilitás. A DTC-s betegeknek észlelt magasabb koncentráció magyarázata nem ismert.

### Biotranszformáció és elimináció

A szorafenib eliminációs felezési ideje körülbelül 25-48 óra. A szorafenib elsődlegesen a májban metabolizálódik CYP3A4 mediálta oxidációval, illetve UGT1A9 mediálta glükuronidizációval.

A szorafenib konjugátumok széthasadhatnak a gastrointestinalis traktusban a bakteriális glükuronidáz aktivitás révén, ami lehetővé teszi a nem konjugált hatóanyag reabszorpcióját. Kimutatták, hogy az egyidejűleg alkalmazott neomicin befolyásolhatja ezt a folyamatot, 54%-kal csökkentve a szorafenib átlagos biohasznosulását.

A steady state állapotban a plazmában keringő, kimutatható hatóanyag 70-85%-a változatlan szorafenib. A szorafenibnek nyolc metabolitját azonosították, amelyek közül ötöt a plazmából mutattak ki. A szorafenib keringésben lévő fő metabolitja a piridin-N-oxid, amely *in vitro* körülmények között a szorafenibnek megfelelő hatékonyságú. Steady state állapotban ez a metabolit teszi ki a keringésből kimutatható hatóanyag 9-16%-át.

100 mg szorafenib orális oldat formájában történő bevétele esetén az adag 96%-a 14 napon belül visszanyerhető volt, a kiürült mennyiség 77%-a a székletben, 19%-a a vizeletben választódott ki, glükuronid metabolitok formájában. A változatlan formában ürülő szorafenib, amely a bevett adag 51%-a, a székletből volt kimutatható, a vizeletből nem, amely azt jelzi, hogy a változatlan hatóanyag epével történő kiválasztódásának szerepe lehet a szorafenib kiürülésében.

## Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

A demográfiai adatok alapján nincs összefüggés a gyógyszer farmakokinetikája, illetve az életkor (65 éves korig), a nem, illetve a testsúly között.

### Gyermekkor

Nem végeztek vizsgálatokat a szorafenib farmakokinetikájára vonatkozóan gyermekeknél.

### Rassz

A kaukázusi és az ázsiai betegek farmakokinetikai paramétereit között nem találtak klinikailag jelentős eltéréseket.

### Vesekárosodás

Négy, I. fázisú vizsgálat során a szorafenib steady state koncentrációja hasonló volt az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál veseműködésű vizsgálati alanyoknál. Egy klinikai farmakológiai vizsgálat során (napi egyszeri 400 mg szorafenib adagolás mellett) nem találtak összefüggést a szorafenib expozíció és a vesefunkció között normál vesefunkciójú betegek, illetve enyhe, közepes és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek között. Dialízisre szoruló betegekről nem állnak rendelkezésre adatok.

### Májkárosodás

Child-Pugh A vagy B (enyhe-közepes) stádiumú májkárosodásban és hepatocellularis carcinomában (HCC) szenvedő betegek esetén a kialakult expozíció mértéke összehasonlítható volt és ugyanabba a tartományba esett, mint ami a normál májfunkciójú betegeknél mérhető. A szorafenib farmakokinetikája (FK) a hepatocellularis carcinomában nem szenvedő Child-Pugh A és B stádiumú betegek esetén hasonló volt az egészséges önkénteseknél tapasztalt farmakokinetikához. A Child-Pugh C (súlyos) stádiumú májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok. Mivel a szorafenib főként a májon keresztül ürül ki a szervezetből, ebben a betegpopulációban fokozott gyógyszer-expozíció lehetséges.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A szorafenib preklinikai biztonságosságát egerekben, patkányokban, kutyákban és nyulakban vizsgálták. Ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a várható klinikai expozíció alatti expozíció (AUC összehasonlítás alapján) esetén elváltozásokat (degeneráció és regeneráció) figyeltek meg a különböző szervekben. Fiatal és fejlődésben lévő kutyákban ismételt adagolást követően, a klinikai expozíció alatti expozíció esetén, a csontokra és fogakra gyakorolt hatást figyeltek meg. A megfigyelt változások a következők voltak: a combcsont szabálytalan megvastagodása a növekedési zónában, a megváltozott növekedési zóna melletti csontvelő terület hypocellularitása, és a dentin összetételének elváltozása. Nem alakult ki hasonló hatás felnőtt kutyákban.

A standard genotoxicitási vizsgálati programot elvégezték, melyek eredményei pozitívak, mivel az egyik clastogenitási *in vitro* emlősejt vizsgálatban (kínai hörcsög ovárium) a metabolikus aktiválódás jelenlétében emelkedett strukturális kromoszóma-elváltozások arányát figyeltek meg. A szorafenib nem mutatott genotoxicitást az Ames-teszt és az *in vivo* eger micronucleus teszt során. A gyártási folyamat egyik, a gyógyszer végső hatóanyagában is jelenlévő (< 0,15%) intermediere pozitív eredményt adott *in vitro* baktérium sejteken elvégzett mutagenitási vizsgálatban (Ames-teszt). Mi több, a standard genotoxicitási tesztben vizsgált szorafenib sorozat 0,34%-a PAPE volt.

A szorafenibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

Nem végeztek állatkísérleteket a szorafenibbel arra vonatkozóan, hogy a hatóanyag milyen hatással van az állatok szaporodóképességére. Várható azonban, hogy a hatóanyag negatívan befolyásolja a szaporodást,

mert ismételt adagok esetén állatkísérletekben a hím és női ivarszervek elváltozását figyelték meg a várható klinikai expozíció (AUC alapján) alatti expozíció esetén. A legjellemzőbb ilyen típusú elváltozások patkányokban a herék, mellékherék, a prosztata és az ivarsejtek jól észlelhető degenerációja és retardációja. A nőtény patkányoknál a sárgatest központi elhalása és a petefészkekben lévő tüszőkérésnek gátlása volt megfigyelhető. Kutyaiban a herecsatornacsák degenerációját és oligospermiát észleltek.

A szorafenib patkányoknál és nyulaknál embriotoxikusnak és teratogénnek bizonyult a klinikai expozíció alatti expozíció esetén. A megfigyelt hatások az alábbiak voltak: az anya és a magzat testsúlyának csökkenése, megnövekedett számú magzatszívódás, illetve külső és visceralis malformációk.

A környezeti kockázatbecslő vizsgálatok azt mutatták, hogy a szorafenib-tozilát potenciálisan megmarad a környezetben, továbbá biológiailag felhalmozódik és mérgező a környezetre nézve. A környezeti kockázatbecsléssel kapcsolatos információ a jelen gyógyszer EPAR-jában érhető el (lásd 6.6 pont)

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Kroszkarmellóz-nátrium  
Mikrokristályos cellulóz  
Hipromellóz  
Nátrium-lauril-szulfát  
Magnézium-sztearát

#### Tabletta bevonat:

Hipromellóz  
Makrogol (3350)  
Titán-dioxid (E 171)  
Vörös vas-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

112 filmtabletta (4 x 28), átlátszó (PP/Alumínium) buborékcsoomagolásban.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Ez a gyógyszer potenciális kockázatot jelenthet a környezetre nézve. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/06/342/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. július 19.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2011. július 21.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Németország

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Olaszország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nexavar 200 mg filmtabletta  
Szorafenib

**2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE**

200 mg szorafenib tablettánként (szorafenib-tozilát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

112 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA**

EU/1/06/342/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Nexavar 200 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Nexavar 200 mg tabletta  
Sorafenib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Bayer (Logo)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H  
K  
Sze  
Cs  
P  
Szo  
V

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Nexavar 200 mg filmtabletta szorafenib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Nexavar és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Nexavar szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Nexavar-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Nexavar-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Nexavar és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Nexavar a májrák (*májsejtes karcinóma*) kezelésére szolgál.

A Nexavar az előrehaladott stádiumú veserák (*előrehaladott stádiumban lévő vesesejtes karcinóma*) kezelésére is szolgál, ha a hagyományos kezelés nem segített megállítani a betegséget, vagy nem megfelelő az Ön számára.

A Nexavar a pajzsmirigyrák (*differenciált pajzsmirigy carcinoma*) kezelésére szolgál.

A Nexavar ún. *multikináz gátló*. Hatását úgy fejt ki, hogy lelassítja a rákos sejtek növekedését, és elzárja a daganat terjeszkedését biztosító ereket.

#### 2. Tudnivalók a Nexavar szedése előtt

##### Ne szedje a Nexavar-t:

- ha **allergiás** a szorafenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Nexavar szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

##### A Nexavar fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- **Ha bőrproblémái vannak.** A Nexavar kiütéseket és egyéb bőrreakciókat okozhat, különösen a kézen és a lábon. Ezeket kezelőorvosa általában megfelelően kezelni fogja. Amennyiben nem sikerül kezelni, akkor kezelőorvosa átmenetileg vagy véglegesen beszüntetheti a kezelést.
- **Ha magas a vérnyomása.** A Nexavar megemelheti a vérnyomást, ezért kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi majd a vérnyomását, és megfelelő gyógyszeres kezelést ír elő a magas vérnyomás kezelésére.
- **Ha cukorbetegsége van.** A cukorbetegség vércukorszintjét rendszeresen ellenőrizni kell, hogy a cukorbetegség kezelésére alkalmazott gyógyszer adagját az alacsony vércukorszint kockázatának lehető legkisebbre történő csökkentése érdekében kell-e módosítani.
- **Ha vérékenységben szenved, illetve warfarint vagy fenprokumont (véralvadásgátlót) szed.** A Nexavar-kezelés fokozhatja a vérzések veszélyét. Ha vérhígító és vérlemezke kicsapódást gátló gyógyszereket, pl.: warfarint vagy fenprokumont szed, akkor a vérzésveszély megnövekszik.

- **Ha mellkasi fájdalmai vagy szívproblémái vannak.** Kezelőorvosa átmenetileg vagy véglegesen beszüntetheti a kezelést.
- **Ha szívbetegsége van,** pl. ingerületvezetési zavara (ún. megnyúlt QT-távolság)
- **Ha sebészeti beavatkozás előtt áll, vagy nemrégiben műtéten esett át.** A Nexavar befolyásolhatja a sebgyógyulást. A műtét idejére általában megszakítják a Nexavar-kezelést. Kezelőorvosa dönt majd arról, hogy mikor folytathatja a Nexavar szedését.
- **Ha irinotekánt szed vagy docetaxelt kap,** amelyek szintén daganatellenes gyógyszerek. A Nexavar fokozhatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását, különösen a mellékhatásait.
- **Ha neomicint vagy más antibiotikumot szed.** Ilyenkor csökkenhet a Nexavar hatása.
- **Ha súlyos májelégtelenségben szenved.** Ennek a gyógyszernek a mellékhatásai súlyosabb formában jelentkezhetnek.
- **Ha a veseműködése beszűkült.** Orvosa ellenőrizni fogja a folyadék- és elektrolit egyensúlyát.
- **Nemző-, fogamzóképeség.** A Nexavar csökkentheti a férfiak nemzőképességét, illetve a nők fogamzóképeségét. Ha aggódik emiatt, beszélje meg egy orvossal.
- A kezelés során kilyukadhat a belek fala (**a tápcsatorna perforációja**). Ilyen esetben orvosa meg fogja szakítani a kezelést (Lásd még a *Lehetséges mellékhatásokat* a 4. pontban.).
- **Ha pajzsmirigyrákja van,** akkor kezelőorvosa nyomon fogja követni vérének kalcium- és pajzsmirigyhormon-szintjét.

**Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre.** Lehet, hogy megfelelő kezelésre lesz szüksége, illetve kezelőorvosa módosíthatja a Nexavar adagolását, vagy teljesen leállíthatja a kezelést (lásd még a *Lehetséges mellékhatásokat* a 4. pontban).

### Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél és serdülőknél még nem vizsgálták a Nexavar-t.

### Egyéb gyógyszerek és a Nexavar

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Nexavar hatását, és viszont. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az alábbi, jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett gyógyszerekről, vagy bármely más gyógyszerről, beleértve a vénynélküli készítményeket is:

- rifampicin, neomicin vagy más, a fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerek (**antibiotikumok**),
- orbáncfű, gyógynövény a **depresszió** kezelésére,
- fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál, az **epilepszia** és egyéb betegségek kezelésére
- dexametazon, **kortikoszteroid**, melyet számos betegség kezelésére alkalmaznak,
- warfarin vagy fenprokumon, véralvadásgátló a **vérrögképződés megelőzésére**,
- doxorubicin, kapecitabin, docetaxel, paklitaxel és irinotekán nevű **daganatellenes szerek**,
- digoxin, enyhe vagy közepes fokú **szívelégtelenség kezelésére**,

### Terhesség és szoptatás

**A Nexavar-kezelés ideje alatt a teherbe esés kerülendő.** Amennyiben Ön fogamzóképes, akkor a Nexavar-kezelés alatt megfelelő fogamzásgátló eszközt kell alkalmaznia. Ha Ön a Nexavar-kezelés idején terhes lett, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát, aki eldönti, hogy lehet-e a kezelést folytatni.

**A Nexavar-kezelés alatt tilos szoptatnia gyermekét,** mert ez a gyógyszer befolyásolhatja a gyermek növekedését és fejlődését.

### A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a Nexavar befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 3. Hogyan kell szedni a Nexavar-t?

**A Nexavar ajánlott adagja felnőtteknek 2 x 200 mg tabletta, naponta kétszer.**

Ez összesen 800 mg vagy négy tabletta napi adagnak felel meg.

**A Nexavar tablettákat egy pohár vízzel vegye be** étkezések között, vagy alacsony, illetve mérsékelt zsírtartalmú étellel. Ne zsíros ételek után vegye be a gyógyszert, mert ez csökkenti a Nexavar hatékonyságát. Ha zsíros ételeket kíván fogyasztani, akkor a tablettákat legalább 1 órával az étkezés előtt vagy legkevesebb 2 órával utána vegye be.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Fontos, hogy a gyógyszert minden nap körülbelül ugyanazokban az időpontokban vegye be, annak érdekében, hogy a gyógyszer vérszintje állandó maradjon.

A gyógyszerrel végzett kezelés általában addig folytatódik, amíg kedvező hatásai észlelhetőek, és nem okoz tűrhetetlen mellékhatásokat.

#### **Ha az előírtnál több Nexavar-t alkalmazott**

**Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön (vagy valaki más) az előírt adagnál többet vett be. Ha túl sok Nexavar-t vesz be, akkor nagyobb valószínűséggel alakulnak ki mellékhatások, különösen hasmenés és bőrtünetek, és ezek súlyosabbak. Kezelőorvosa a gyógyszer szedésének abbahagyását javasolhatja.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Nexavar-t**

Ha kihagyott egy adagot, akkor vegye azt be, amint eszébe jut. Amennyiben már a következő adag bevétele esedékes, akkor ne vegye be utólag a kihagyott adagot, hanem folytassa tovább a normál adagolás szerint. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott egyedi adagok pótlására.

#### **A Nexavar nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A gyógyszer módosíthatja egyes vérvizsgálatok eredményeit is.

#### **Nagyon gyakori:**

10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- hasmenés,
- hányinger,
- gyengeség, illetve fáradtságérzés (kimerültség),
- fájdalom (pl.: száj, hasi, fejfájás, csontfájdalom, daganat fájdalom),
- hajhullás (*alopécia*),
- kivörösödött vagy fájdalmas tenyér vagy talp (*kéz-láb bőrreakció*),
- viszketés vagy kiütés,
- hányás,
- vérzés (ideértve az agyi, emésztőrendszeri és légúti vérzést; haemorrhagia),
- magas vérnyomás vagy a vérnyomás emelkedése (*hipertónia*),
- fertőzések,
- étvágytalanság (*anorexia*),
- székrekedés,
- ízületi fájdalom (*artralgia*),
- láz,
- testsúlycsökkenés,
- bőrszárazság.

#### **Gyakori:**

10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- influenza-szerű megbetegedés,
- emésztési zavar (*diszpepszia*),

- nyelési nehézség (*diszfágia*),
- szájgyulladás vagy szájszárazság, fájdalmas nyelv (*sztomatitisz és nyálkahártya-gyulladás*),
- alacsony kalciumszint a vérben (*hipokalcémia*),
- alacsony káliumszint a vérben (*hipokalémia*),
- alacsony vércukorszint (*hipoglikémia*)
- izomfájdalom (*myalgia*)
- érzékelési zavar a kéz és a láb ujjain, pl.: szűrő érzés, zsibbadás (*perifériás szenzoros neuropátia*),
- depresszió,
- merevedési zavarok (*impotencia*),
- megváltozott hangképzés (*diszfónia*),
- akne,
- gyulladt, száraz vagy pikkelyes, hámló bőr (*dermatitisz, bőrhámlás*),
- szívelégtelenség,
- szívroham (*miokardiális infarktus*) vagy mellkasi fájdalom
- fülcsengés,
- veseelégtelenség,
- kórosan magas fehérjeshint a vizeletben (*proteinuria*)
- általános gyengeség vagy erőtlenség (*aszténia*),
- csökkent fehérvérsejtszám (*leukopénia és neutropénia*),
- csökkent vörösvértestszám (*anémia*),
- csökkent vérlemezkeszám (*trombocitopénia*),
- szőrtüszőgyulladás (*follikulitisz*),
- pajzsmirigy-alulműködés (*hipotireózis*),
- a vér csökkent nátriumszintje (*hiponatrémia*),
- ízérvészavar (*diszgeúzia*),
- arcpír, illetve a bőr egyéb területein fellépő pirosság (*kipirulás*),
- orrfolyás (*rinorrea*),
- gyomorégés (*gyomor-nyelőcsői refluxbetegség*),
- bőrrák (*keratoakantómák/a bőr laphámsejtes rákja*),
- a bőr legfelső rétegének megvastagodása (*hiperkeratózis*),
- hirtelen, akaratlan izom-összehúzódás (*izomspazmus*).

### **Nem gyakori:**

100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a gyomornyálkahártya gyulladása (*gyomorhurut*),
- hasnyálmirigy-gyulladás, illetve az epehólyag és/vagy az epevezeték gyulladása okozta hasi fájdalom,
- magas epefestékszint (*hiperbilirubinémia*) által okozott sárga bőr-, illetve ínhártya (*sárgaság*),
- allergiás jellegű reakciók (pl.: bőrtünetek, csalánkiütés),
- kiszáradás,
- a mell megnagyobbodása (*gynaecomastia*),
- légzési zavarok (*tüdőbetegség*)
- ekcéma,
- pajzsmirigy-túlműködés (*hipertireózis*)
- összetett bőrkiütés (*eritéma multiforme*),
- kórosan magas vérnyomás
- a bélfal kilyukadása (*gastrointesztinális perforáció*)
- az agy hátsó részének időleges megrúszadása, amely fejfájást, módosult tudatállapotot görcsrohamokat és látászavarokat, pl.: látásvesztést okoz (*reverzibilis hátulsó leukoencefalopátia*),
- hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakció (*anafilaxiás reakció*).

### **Ritka:**

1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a bőr és a nyálkahártya vizenyőjével járó allergiás reakció (pl. az arcon, nyelven), amely légzési nehézséget vagy nyelési nehézséget okozhat (*angioödéma*)
- szabálytalan szívritmus (*QT-megnyúlás*)
- májgyulladás, ami hányingert, hányást, hasi fájdalmat és sárgaságot okozhat (*gyógyszer okozta hepatitisz*)

- egy napégéshez hasonló bőrkiütés, ami olyan bőrterületen alakulhat ki, amit korábban sugárkezelés ért, és ami súlyos lehet (*a besugárzott bőr túlérzékenysége*)
- súlyos bőr- és/vagy nyálkahártya reakciók, melyek fájdalmas hólyagokkal és lázzal járhatnak, beleértve a bőr kiterjedt területen történő leválását (*Stevens-Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis*)
- az izomszövet kóros szétesése, amely veseproblémákhoz vezethet (*rabdomiolízis*)
- vesekárosodás, amelynek következtében nagy mennyiségű fehérje távozik a vesén keresztül (*nefrózis szindróma*)
- a bőr ereinek gyulladása, amely kiütéseket eredményezhet (*leukocitoklasztikus vaszkulitisz*)

**Nem ismert:** a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- az agyműködés károsodása, ami például álmosággal, magatartás-változásokkal vagy zavartsággal társulhat (*enkefalopátia*).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Nexavar-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett **lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.** A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Nexavar**

- A készítmény **hatóanyaga** a szorafenib. Filmtablettánként 200 mg szorafenibet tartalmaz (tozilát formájában).
- **Egyéb** összetevők:  
Tablettamag: kroszkarmellóz-nátrium, mikrokristályos cellulóz, hipromellóz, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát.  
Tabletta bevonat: hipromellóz, makrogol, titán-dioxid (E 171), vörös vas-oxid (E 172).

### **Milyen a Nexavar külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Nexavar 200 mg filmtabletta vörös és kerek, biconvex filmtabletta, az egyik oldalán a Bayer kereszt, a másikon „200” felirattal. Egy naptárcsomagolásban 112 db tablettát tartalmazó átlátszó buborékcsoomagolásban.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Bayer AG  
 51368 Leverkusen  
 Németország

**Gyártó**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Németország

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: +359 02-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30 210 61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 2999313

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47 24 11 18 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc

Tel: +44-(0) 118 206 3000

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.