

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Nexavar 200 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af sorafeníbi (sem tosylat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Rauðar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, auðkenndar með Bayer krossi á annarri hliðinni og „200“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Lifrarfrumukrabbamein (HCC)

Nexavar er ætlað til meðferðar á lifrarfrumukrabbameini (sjá kafla 5.1).

#### Nýrnafrumukrabbamein (RCC)

Nexavar er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein, þegar fyrri meðferð sem byggist á interferon-alpha eða interleukín-2 hefur ekki borið árangur eða þegar sú meðferð er ekki talin henta.

#### Sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (DTC)

Nexavar er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með ágengt, sérhæft (differentiated) skjaldkirtilskrabbamein (totukrabbamein/skjaldbúskrabbamein/Hürthle-frumukrabbamein), sem er annað hvort staðbundið og langt gengið eða með meinvörpum og ónæmt fyrir geislavirku jöði.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nauðsynlegt er að lækni með þjálfun í notkun krabbameinslyfja hafi umsjón með Nexavarmedferð.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum er 400 mg sorafeníbi (tvær 200 mg töflur) tvisvar á sólarhring (sem jafngildir 800 mg heildarskammti á sólarhring).

Meðferðinni á að halda áfram eins lengi og hún skilar árangri eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

## Skammtaaðlögun

Þegar grunur leikur á aukaverkunum getur þurft að gera hlé á meðferð og/eða minnka skammta sorafenibs.

Þegar þörf er á skammtaminnkun við meðferð við lifrarfrumkrabbameini (HCC) og langt gengnu nýrnafrumkrabbameini (RCC), skal minnka Nexavar skammtinn í tvær 200 mg töflur af sorafenibi einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Þegar nauðsynlegt er að minnka skammta meðan á meðferð stendur við sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (DTC), skal minnka skammt sorafenibs í 600 mg á sólarhring í aðskildum skömmtum (tvær 200 mg töflur með tólf tíma millibili).

Ef minnka þarf skammta enn frekar má minnka Nexavar í 400 mg á sólarhring í aðskildum skömmtum (tvær 200 mg töflur með tólf tíma millibili), og ef þörf er á, má minnka skammta frekar í eina 200 mg töflu einu sinni á sólarhring. Þegar dregur úr aukaverkunum, sem ekki eru í blóði, má auka skammtinn af Nexavar.

### *Börn*

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Nexavar hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### *Aldraðir*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá öldruðum (sjúklingar eldri en 65 ára).

### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum sem þurfa á himnuskilun að halda (sjá kafla 5.2).

Ráðlagt er að fylgjast með vökva- og elektrólýtajafnvægi þegar hætta er á truflun á nýrnastarfsemi.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er nauðsyn að breyta skömmtum hjá sjúklingum með Child Pugh A eða B (lítið til í meðallagi) skerta lifrarstarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum með Child Pugh C (alvarlega) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

## Lyfjagjöf

### Til inntöku

Ráðlagt er að taka sorafenib án fæðu eða með fitulítilli eða miðlungs fituríkri fæðu. Ráðgeri sjúklingur að neyta fituríkrar fæðu á hann að taka sorafenib töflurnar a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíðina. Töflurnar á að gleypa með glasi af vatni.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Eituráhrif á húð

Handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia) og útbrot eru algengustu aukaverkanir sorafenib. Útbrot og handa-fóta heilkenni eru yfirleitt 1. og 2. stigs samkvæmt CTC (Common Toxicity Criteria) og koma oftast fram á fyrstu sex vikum meðferðar með sorafenib. Meðferð eituráhrifa á húð getur verið staðbundin, útvortis meðferð til að slá á einkennin, meðferðarhlé og/eða breyting á skömmtum sorafenib eða í alvarlegum eða þrálátum tilvikum að hætta alveg meðferð með sorafenib (sjá kafla 4.8).

## Háþrýstingur

Aukin tíðni háþrýstings kom fram hjá sjúklingum á sorafenib meðferð. Blóðþrýstingshækkunin var yfirleitt væg eða í meðallagi alvarleg og kom fram í byrjun meðferðar og unnt var að meðhöndla hana með hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð. Fylgjast skal reglulega með blóðþrýstingi og meðhöndla, ef þörf er á, samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum. Ef sjúklingur er ennþá með alvarlegan eða viðvarandi háþrýsting eða vanstjórn á blóðþrýstingi, þrátt fyrir blóðþrýstingslækkandi meðferð, ætti að hugleiða að hætta alveg meðferð með sorafenib (sjá kafla 4.8).

## Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Nexavar er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

## Blóðsykurlækkun

Tilkynnt hefur verið um minnkaða glúkósaþéttni í blóði, sem stundum hefur verið með klínískum einkennum og þarfnast sjúkrahússinnlagnar vegna meðvitundarleysis, meðan á meðferð með sorafenibi stendur. Ef blóðsykurlækkun með einkennum kemur fram á að gera hlé á notkun sorafenibs. Fylgjast á reglulega með blóðsykurgildum hjá sjúklingum með sykursýki, til að meta hvort breyta þurfi skömmtum af sykursýkilyfjum.

## Blæðing

Aukin blæðingarhætta getur fylgt töku sorafenib. Ef meðferð er nauðsynleg vegna blæðinga, er ráðlagt að íhuga að hætta alveg sorafenib meðferð (sjá kafla 4.8).

## Blóðþurrð í hjarta og/eða hjartadrep

Í tvíblindri, slembivals-, samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 1, sjá kafla 5.1) var tíðni blóðþurrðar í hjarta/hjartadreps, meðan á meðferðinni stóð, hærri í sorafenib hópnun (4,9 %) í samanburði við lyfleysuhópinn (0,4 %). Í rannsókn 3 (sjá kafla 5.1) var tíðni blóðþurrðar í hjarta/hjartadreps, meðan á meðferðinni stóð 2,7 % í sorafenib hópnun samanborið við 1,3 % í lyfleysuhópnun. Sjúklingar með hvikulan kransæðasjúkdóm eða nýlegt hjartadrep voru útilokaðir frá þessum rannsóknum. Íhuga skal að gera meðferðarhlé eða hætta meðferð alveg hjá sjúklingum sem fá blóðþurrð í hjarta og/eða hjartadrep (sjá kafla 4.8).

## Lenging á QT bili

Sýnt hefur verið fram á að Nexavar lengir QT/QC bil (sjá kafla 5.1), sem getur leitt til aukinnar hættu á truflun á sleglatakti. Nota skal sorafenib með varúð hjá sjúklingum sem eru með eða geta þróað með sér lengingu á QTc, svo sem sjúklingum með meðfætt langt QT heilkenni, sjúklingum sem fá háa uppsafnaða skammta af antracyklín lyfjum, sjúklingum sem taka ákveðin lyf við hjartsláttartruflunum eða önnur lyf sem leiða til QT lengingar og sjúklingum með röskun á saltbúskap, svo sem lækkaða þéttni kalíums, kalsíums eða magnesíums. Þegar sorafenib er notað hjá þessum sjúklingum skal íhuga að fylgjast reglulega með hjartalínuriti og söltum (magnesíum, kalíum, kalsíum) meðan á meðferð stendur.

## Götun í meltingarvegi

Götun í meltingarvegi er sjaldgæf aukaverkun, sem greint hefur verið frá hjá innan við 1% sjúklinga sem fá sorafenib. Í sumum tilvikum var þetta ekki í tengslum við greinilegt æxli í kviðarholi. Hætta skal meðferð með sorafenibi (sjá kafla 4.8).

### Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome)

Greint hefur verið frá tilfellum æxlislýsuheilkennis, sum banvæn, í eftirliti eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sorafenibi. Áhættuþættir fyrir æxlislýsuheilkenni eru m.a. mikil æxlisbyrði (tumour burden), langvinn skerðing á nýrnastarfsemi sem var til staðar, þvagþurrð, vökvaskortur, lágþrýstingur og súrt þvag. Fylgjast skal náið með þessum sjúklingum og veita þeim tafarlaust viðeigandi meðferð og íhuga skal vökvagjöf.

### Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá sjúklingum með Child Pugh C (alvarlega) skerta lifrarstarfsemi. Þar sem sorafenib skilst aðallega út um lifur, gæti útsetning verið aukin hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

### Samhliða meðferð með warfarin

Í örfáum tilvikum hefur verið greint frá blæðingum eða hækkun á International Normalised Ratio (INR), hjá sjúklingum sem fá warfarin samtímis meðferð með sorafenib. Fylgjast þarf reglulega með breytingum á prótombíntíma, INR og blæðingum hjá sjúklingum sem fá warfarin eða phenprocoumon samhliða Nexavar (sjá kafla 4.5 og 4.8).

### Fylgikvillar tengdir græðslu sára

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif sorafenibs á græðslu sára. Í öryggisskyni er ráðlagt að hætta sorafenib meðferð tímabundið hjá sjúklingum sem gangast undir stórar skurðaðgerðir. Takmörkuð klínísk reynsla er af tímasetningu, hvað varðar að hefja að nýju lyfjagjöf eftir stóra skurðaðgerð. Því ætti ákvörðunin um að hefja lyfjagjöf að nýju að byggjast á klínísku mati á því hvort græðsla sára sé nægjanleg.

### Aldraðir

Greint hefur verið frá tilvikum nýrnabilunar. Íhuga þarf eftirlit með nýrnastarfsemi.

### Milliverkanir lyfja

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar sorafenib er gefið ásamt lyfjum sem umbrotna/útskiljast að mestu fyrir tilstilli UGT1A1 (t.d. irinotecan) eða UGT1A9 (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar þegar sorafenib er gefið samtímis docetaxel (sjá kafla 4.5).

Þegar neomycin eða önnur sýklalyf, sem valda umtalsverðri röskun á örverum í meltingarvegi, eru gefin samtímis getur dregið úr aðgengi sorafenibs (sjá kafla 4.5). Hafa skal í huga áhættuna á minnkaðri plasmáþétti sorafenibs áður en meðferð með sýklalyfjum hefst.

Greint hefur verið frá hærri dánartíðni hjá sjúklingum með flöguþekjukrabbamein í lungum sem fengu meðferð með sorafenibi ásamt krabbameinsmeðferð með platínusamböndum. Í tveimur slembiröðuðum rannsóknum á undirhópi fólks með flöguþekjukrabbamein sem náðu til sjúklinga með lungnakrabbamein sem ekki var af smáfrumgerð og fengu sorafenib sem viðbót við paclitaxel/carboplatin, var áhættuhlutfall fyrir heildarlifun 1,81 (95% CI; 1,19-2,74) og sem viðbót við gemcitabin/cisplatin 1,22 (95% CI 0,82, 1,80). Engin ein dánarorsök var ráðandi, en hærri tíðni öndunarstöðvunar, blæðinga og sýkinga sem aukaverkana sáust hjá sjúklingum sem fengu sorafenib sem viðbót við krabbameinsmeðferð með platínusamböndum.

## Varnaðarorð varðandi tiltekna sjúkdóma

### Sérhæft skjaldkirtilskrabbamein

Áður en meðferð er hafin er læknum ráðlagt að íhuga vandlega horfur hvers sjúklings fyrir sig með tilliti til hámarksstærðar meinsemdar (sjá kafla 5.1), einkenni tengd sjúkdómi (sjá kafla 5.1) og hraða framvindu.

Meðhöndlun grunaðra aukaverkana kann að kalla á tímabundið hlé eða skammtaminnkun við meðferð með sorafenibi. Í rannsókn 5 (sjá kafla 5.1) var gert hlé á skömmtun hjá 37% einstaklinga og skammtar voru minnkaðir hjá 35%, þegar í fyrstu lotu meðferðar með sorafenib.

Minnkun skammta dró aðeins að hluta til úr aukaverkunum. Því er mælt með því að endurtaka mat á ávinningi og áhættu með hliðsjón af æxlisdrepandi virkni og þoli.

### *Blæðing ef um er að ræða sérhæft skjaldkirtilskrabbamein*

Vegna mögulegrar hættu á blæðingu skal meðhöndla íferð í barka, berkju eða vélinda með staðbundinni meðferð áður en sorafenib er gefið sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein.

### *Lækkað kalsíum í blóði ef um er að ræða sérhæft skjaldkirtilskrabbamein*

Þegar sorafenib er notað handa sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein er mælt með vandlegu eftirliti með kalsíumgildum í blóði. Í klínískum rannsóknum reyndist lækkað kalsíum í blóði tíðara og alvarlegra hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein, einkum með sögu um kalkvakaskort, samanborið við sjúklinga með nýrnafrumu- eða lifrarfrumukrabbamein. Lækkað kalsíum í blóði af stigi 3 og 4 kom fram hjá 6,8% og 3,4% sjúklinga með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem fengu sorafenib (sjá kafla 4.8). Leiðréttá skal alvarlega lækkað kalsíum í blóði til þess að koma í veg fyrir fylgikvilla á borð við QT-lengingu eða torsade de pointes (sjá kaflann QT-lenging).

### *Bæling TSH ef um er að ræða sérhæft skjaldkirtilskrabbamein*

Í rannsókn 5 (sjá kafla 5.1) varð vart við aukningu TSH gilda yfir 0,5 mU/l hjá sjúklingum sem fengu sorafenib. Þegar sorafenib er notað handa sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein er mælt með nánu eftirliti með TSH gildum.

### Nýrnafrumukrabbamein

Sjúklingar sem taldir voru í mikilum áhættuhópi samkvæmt MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) tóku ekki þátt í III. stigs klínísku rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini (sjá rannsókn 1 í kafla 5.1) og áhætta og ávinningur hafa ekki verið metin hjá þessum sjúklingum.

### Upplýsingar um hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Efni sem hvata ensím sem taka þátt í umbrotum

Þegar rifampicin var gefið í 5 daga áður en einn skammtur af sorafenibi var gefinn, minnkaði AUC fyrir sorafenib að meðaltali um 37%. Önnur efni sem hvata CYP3A4 virkni og/eða glúkúróníðsamtengingu (t.d. Hypericum perforatum, einnig þekkt sem Jóhannesarjurt, fenytoin, carbamazepin, fenobarbital og dexamethason) geta einnig aukið umbrot sorafenibs og þannig dregið úr þéttni sorafenibs.

### CYP3A4 hemlar

Ketoconazol, öflugur CYP3A4 hemill, sem var gefinn heilbrigðum karlkyns sjálfboðaliðum einu sinni á sólarhring í 7 daga hafði ekki áhrif á meðalgildi AUC eftir stakan 50 mg skammt af sorafenib. Þessar upplýsingar benda til þess að klínískar milliverkanir sorafenibs við CYP3A4 hemla séu ólíklegar.

### CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 hvarfefni

Sorafenib hamlaði CYP2B6, CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro* með svipaðri virkni. Hins vegar kom ekki fram klínískt mikilvæg hömlun þegar sorafenib 400 mg var gefið tvisvar á sólarhring samhliða cyclófosfamíði, sem er CYP2B6 hvarfefni, eða paclitaxeli, sem er CYP2C8 hvarfefni, í klínískum rannsóknum á lyfjahvörfum. Þessi gögn benda til að sorafenib í ráðlögðum 400 mg skammti tvisvar á sólarhring sé hugsanlega ekki hemill á CYP2B6 eða CYP2C8 *in vivo*.

Auk þessa leiddi samhliða meðferð með sorafenib og warfaríni, sem er CYP2C9 hvarfefni, ekki til breytinga á meðalgildi PT-INR borið saman við lyfleysu. Því má einnig gera ráð fyrir því að hættan á klínískt marktækri hömlun á CYP2C9 af völdum sorafenibs *in vivo* sé lág. Hins vegar ættu sjúklingar sem taka warfarín eða fenoprocoumon að láta athuga INR reglulega (sjá kafla 4.4).

### CYP3A4, CYP2D6 og CYP2C19 hvarfefni

Samhliða meðferð með sorafenib og midazolam, dextromethorpan eða omeprazol, sem eru hvarfefni fyrir cýtókrómin CYP3A4, CYP2D6 og CYP2C19, talin upp í sömu röð, hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir þessum efnum. Bendir þetta til að sorafenib sé hvorki hemill né hvati þessara cýtókróm P450 ísoensíma. Þess vegna eru milliverkanir sorafenibs og hvarfefna þessara ensíma ólíklegar.

### UGT1A1 og UGT1A9 hvarfefni

Sorafenib hamlaði glúkúróníðsamtengingu fyrir tiltilli UGT1A1 og UGT1A9 *in vitro*. Klínísk þýðing þessa er ekki þekkt (sjá hér að neðan og kafla 4.4).

### *In vitro* rannsóknir á virkjun CYP ensíma

Virkni CYP1A2 og CYP3A4 breyttist ekki eftir að ræktaðar lifrarfrumur úr manni höfðu verið meðhöndlaðar með sorafenib, sem er vísbending um að ólíklegt sé að sorafenib hvetji CYP1A2 og CYP3A4.

### P-gp- hvarfefni

Sýnt hefur verið fram á að sorafenib hamlar flutningspróteininu p-glykóprótein (P-gp) *in vitro*. Ekki er hægt að útiloka aukna plasmabéttni P-gp hvarfefna eins og digoxíns þegar sorafenib er notað samtímis.

### Samsett meðferð með öðrum æxlishefjandi lyfjum

Í klínískum rannsóknum hefur sorafenib verið notað með ýmsum öðrum æxlishefjandi lyfjum í þeim skömmtum sem þau eru yfirleitt notuð, þeirra á meðal eru gemcitabin, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, carboplatin, capecitabin, doxorubicin og irinotecan, docetaxel og cýklófosfamíð. Sorafenib hafði engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf gemcitabins, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin eða cýklófosfamíðs.

### Paclitaxel/carboplatin

- Gjöf paclitaxels (225 mg/m<sup>2</sup>) og carboplatins (AUC=6) með sorafenibi (≤ 400 mg tvisvar á sólarhring), gefið með 3 daga hléi á sorafenib skömmtum (tveir dagar fyrir og dagurinn sem paclitaxel/carboplatin er gefið), leiddi ekki til marktækra áhrifa á lyfjahvörf paclitaxels.
- Samtímis gjöf paclitaxels (225 mg/m<sup>2</sup>, einu sinni á þriggja vikna fresti) og carboplatins (AUC=6) með sorafenibi (≤ 400 mg tvisvar á sólarhring, án þess að taka hlé á sorafenib gjöf)

leiddi til 47% aukningar á útsetningu fyrir sorafenibi, 29% aukningar á útsetningu fyrir paclitaxel og 50% aukningar á útsetningu fyrir 6-OH paclitaxel. Lyfjahvörf carboplatins breyttust ekki.

Þessi gögn benda til að engin þörf sé fyrir skammtaáðlögun þegar paclitaxel og carboplatin eru gefin saman ásamt sorafenibi með 3 daga hléi á sorafenib skömmtun (tveir dagar fyrir og dagurinn sem paclitaxel/carboplatin er gefið). Klínískt mikilvægi aukningar á útsetningu fyrir sorafenibi og paclitaxel, við samtímis gjöf sorafenibs án þess að hlé sé tekið á skömmtun, er óþekkt.

### Capecitabin

Samtímis gjöf capecitabins (750-1050 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á sólarhring), dagur 1-14, í 21 dags meðferðarloftu) og sorafenibs (200 eða 400 mg tvisvar á sólarhring, samfelld órofin gjöf) leiddi ekki til marktækra breytinga á útsetningu fyrir sorafenibi, en 15-50% aukningar á útsetningu fyrir capecitabini og 0-52% aukningar á útsetningu fyrir 5-FU. Klínískt mikilvægi þessara litlu eða miðlungs aukningar á útsetningu fyrir capecitabini og 5-FU þegar þau eru gefin ásamt sorafenibi er óþekkt.

### Doxorubicin/Irinotecan

Samhliða meðferð með Nexavar leiddi til 21 % hækkunar á AUC fyrir doxorubicin. Þegar Nexavar var gefið með irinotecan, en virkt niðurbrotsefni þess SN-38 brotnar frekar niður fyrir tilstilli UGT1A1, varð 67 - 120 % aukning á AUC SN-38 og 26 - 42 % aukning á AUC fyrir irinotecan. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

### Docetaxel

Þegar docetaxel (75 eða 100 mg/m<sup>2</sup> á 21 dags fresti) var gefið ásamt sorafenibi (200 mg tvisvar á sólarhring eða 400 mg tvisvar á sólarhring frá 2. degi til 19. dags í 21. dags meðferðarloftu, með þriggja daga hléi, um það leyti sem docetaxel var gefið) varð 36 - 80 % aukning á AUC fyrir docetaxel og 16 - 32 % aukning á C<sub>max</sub> fyrir docetaxel. Gæta skal varúðar þegar sorafenib er gefið samhliða docetaxel (sjá kafla 4.4).

### Samhliða meðferð með öðrum lyfjum

#### *Neomycin*

Samhliða gjöf neomycins, sem er örverueyðandi lyf með staðbundna verkun notað til að uppræta örverur í meltingarvegi, hefur áhrif á lifrar-þarma hringrás (enterohepatic recycling) sorafenibs (sjá kafla 5.2, Umbrot og brotthvarf) og dregur þannig úr útsetningu fyrir sorafenibi. Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu neomycin í 5 daga minnkaði meðal útsetning fyrir sorafenibi um 54%. Áhrif annarra sýklalyfja hafa ekki verið rannsökuð en munu líklega ráðast af getu þeirra til að hafa áhrif á örverur með glúkúróníðasavirkni.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun sorafenibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa leitt í ljós eituráhrif á æxlun, þar með talinn vanskapnað (sjá kafla 5.3). Rannsókn á rottum leiddi í ljós að sorafenib og umbrotsefni þess færu yfir fylgju og gera má ráð fyrir að sorafenib hafi skaðleg áhrif á fóstur. Nexavar ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og að vandlega íhuguðu máli um þarfir móður og áhættu fyrir fóstrið.

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.



## Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort sorafenib skilst út í brjóstamjólk. Í dýrum barst sorafenib og/eða umbrotsefni þess í móðurmjólkina. Þar sem sorafenib getur skaðað vöxt og þroska ungbarna (sjá kafla 5.3), eiga konur ekki að vera með barn á brjósti meðan á sorafenibmeðferð stendur (sjá kafla 4.3).

## Frjósemi

Niðurstöður úr dýrarannsóknnum benda til þess að sorafenib geti skert frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif sorafenibs á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Engar vísbendingar eru um að Nexavar hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

Hjartadrep/blóðþurrð í hjarta, rof á meltingarvegi, lifrabólga vegna lyfja, blæðing og háþrýstingur/alvarlega hár blóðþrýstingur eru mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar.

Algengustu aukaverkanirnar voru niðurgangur, útbrot, þreyta, hármisssir, sýking, handa-fóta heilkenni (samsvarar palmar plantar erythrodysaesthesia heilkenni í MedDRA) og útbrot.

Aukaverkanir sem greint var frá í fjölda klínískra rannsókna eða við notkun eftir markaðssetningu eru taldar upp í töflu 1, eftir líffærakerfum (MedDRA) og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1: Allar aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem voru þátttakendur í fjölda klínískra rannsókna eða við notkun eftir markaðssetningu**

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	sýking	bólga í háirsekkjum			
Blóð og eitlar	eitilfrumnafæð	hvítkornafæð hlutleysiskyrningafæð blóðleysi blóðflagnafæð			
Ónæmiskerfi			ofnæmi (þar á meðal einkenni í húð og ofsakláði) bráðaofnæmisviðbrögð	ofsabjúgur	
Innkirtlar		skjaldvakabrestur	skjaldvakaóhóf		
Efnaskipti og næring	lystarleysi lækkað fosfat í blóði	lækkað kalsíum í blóði lækkað kalíum í blóði lækkað natríum í blóði blóðsykur-lækkun	þurrkur		æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál		þunglyndi			
Taugakerfi		skyntaugakvilli í útlimum bragðtruflun	afturkræf baklæg innlyksuheilabólga* (reversible posterior leukoencephalopathy)		heilakvilli <sup>o</sup>
Eyru og vöfundarhús		eyrnasuð			
Hjarta		hjärtabilun* blóðþurrð í hjarta og hjartadrep*		QT lenging	
Æðar	blæðing (m.a. blæðing frá meltingarvegi*, öndunarvegi* og heilablæðing*) háþrýstingur	andlitsroði (flushing)	alvarlega hárl blóðþrýstingur* (hypertensive crises)		slagæðar-gúlpur og flysjun slagæðar

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri brjósthol og miðmæti		nefrennsli raddtruflun	tílvik sem líkjast millivefslungna- sjúkdómi* (lungnabólga, lungabólga vegna geislameðferðar, bráð andnaud o.s.frv.)		
Meltingarfæri	niðurgangur ógleði uppköst hægðatregða	munnbólga (þar á meðal munnþurrk-ur og sviði í tungu) meltingar- óþægindi kyngingar- tregða vélindisbakfl æði	brisbólga magabólga gatmyndun í meltingarvegi*		
Lifur og gall			hækkun bilirúbíns og gula, gallblöðrubólga, gallrásabólga	lifrabólga vegna lyfja*	
Húð og undirhúð	þurr húð útbrot hármisur handa-fóta heilkeni á húð** hörundsroði kláði	hyrnifrumuæ xli ( <i>keratoacanthoma</i> )/ flöguþekju- krabbamein skinn- flagnings- bólga þrymla- bólur hreistrun siggmein	exem regnbogaroðasótt ( <i>erythema multiforme</i> )	húðbólga eftir geislun Stevens-Johnson heilkeni Bráð æðabólga í húð ( <i>leucocytoclastic vasculitis</i> ) Eitrunardreplos húðþekju ( <i>toxic epidermal necrolysis</i> )*	
Stoðkerfi og stoðvefur	liðverkir	vöðvaverkir vöðvakrampar		Rákvöðvasundrun	
Nýru og þvafæri		Nýrnabilun Prótínmiða		Nýrungaheilkeni	
Æxlunarfæri og brjóst		ristruflanir	brjóstastækkun hjá körlum		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þreyta verkir (þar á meðal í munni, kvið, beinum, æxli og höfði) hiti	magnleysi inflúensulík einkenni bólga í slímhúð			

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	þyngdartap hækkun á amýlasa hækkun á lípasa	tímabundin hækkun á trans- amínösum	tímabundin hækkun alkalískra fofatasa óeðlileg gildi INR óeðlileg prótrombínigildi		

\* Aukaverkanir sem geta verið lífshættulegar eða banvænar. Slík tilvik eru ýmist sjaldgæf eða koma sjaldnar fyrir en það.

\*\* Handa-fóta heilkenni á húð samsvarar palmar plantar erythrodysaesthesia heilkenni í MedDRA.

° Greint hefur verið frá tilfellum eftir markaðssetningu.

### Frekari upplýsingar um valdar aukaverkanir

#### *Hjartabilun*

Í klínískum rannsóknum sem lyfjafyrirtækið var ábyrgt fyrir var greint frá hjartabilun sem aukaverkun hjá 1,9 % sjúklinga sem fengu sorafenib (N= 2.276). Í rannsókn 11213 (RCC) var greint frá aukaverkunum sem voru svipaðar hjartabilun hjá 1,7 % þeirra sjúklinga sem fengu sorafenib og 0,7 % þeirra sem fengu lyfleysu. Í rannsókn 100554 (HCC) var greint frá þessum tilvikum hjá 0,99 % þeirra sem fengu sorafenib og 1,1 % þeirra sem fengu lyfleysu.

#### *Frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa*

Í klínískum rannsóknum komu tilteknar lyfjaaukaverkanir, svo sem handa-fótaheilkenni á húð, niðurgangur, hármisur, þyngdartap, háþrýstingur, lækkað kalsíum í blóði, sjálflæknandi þekjuæxli (keratoacanthoma)/ flöguþekju-krabbamein, mun oftast fram hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein en hjá sjúklingum í rannsóknum á nýrnafrumu- eða lifrarfrumukrabbameini.

### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein (rannsókn 3) og nýrnafrumukrabbamein (rannsókn 1)

Algennt var að greint væri frá hækkunum lípasa og amýlasa. CTCAE 3. og 4. stigs hækkun á lípasa kom fram hjá 11 % sjúklinga sem voru í Nexavar hópnum í rannsókn 1 (RCC) og 9 % sjúklinga sem voru í Nexavar hópnum í rannsókn 3 (HCC), samanborið við 7 % og 9 % hjá sjúklingum í lyfleysuhópnum. CTCAE 3. og 4. stigs hækkun á amýlasa var tilkynnt hjá 1 % sjúklinga í Nexavar hópnum í rannsókn 1 og 2 % sjúklinga í Nexavar hópnum í rannsókn 3, samanborið við 3 % sjúklinga í hvorum lyfleysuhópi. Af þeim sem tóku þátt í rannsókn 1 var tilkynnt um klíníska brisbólgu hjá 2 af 451 sjúklingi sem fékk Nexavar (CTCAE 4. stigs), 1 af 297 sjúklingum sem fengu Nexavar í rannsókn 3 (CTCAE 2. stigs) og 1 af 451 sjúklingi (CTCAE 2. stigs) í lyfleysuhópnum í rannsókn 1.

Blóðfosfatskortur var algengur í rannsóknaniðurstöðum og kom fram hjá 45 % og 35 % sjúklinga í Nexavar hópnum miðað við 12 % og 11 % sjúklinga í lyfleysuhópnum í rannsókn 1 og rannsókn 3, talið í sömu röð. Í rannsókn 1 kom CTCAE 3. stigs blóðfosfatskortur (1-2 mg/dl) fram hjá 13 % sjúklinga í Nexavar hópnum og hjá 3 % sjúklinga í lyfleysuhópnum, í rannsókn 3 hjá 11 % í Nexavar hópnum og 2 % sjúklinga í lyfleysuhópnum. Engin tilvik komu fram um CTCAE 4. stigs blóðfosfatskort (< 1 mg/dl), hvorki hjá þeim sjúklingum sem fengu Nexavar né þeim sem fengu lyfleysu í rannsókn 1 og 1 tilvik í lyfleysuhópnum í rannsókn 3. Orsakasambengið milli Nexavar notkunar og blóðfosfatskorts er óþekkt.

CTCAE 3. og 4. stigs frávik í rannsóknaniðurstöðum komu fram hjá  $\geq 5$  % sjúklinga sem fengu Nexavar, þar með talið eitifrumnafæð og hlutleysiskyrningafæð.

Tilkynnt var um lækkaða þéttni kalsíums í blóði hjá 12% sjúklinga sem fengu sorafenib, borið saman við 7,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu í rannsókn 1, og 26,5% sjúklinga sem fengu sorafenib, borið saman við 14,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu í rannsókn 3. Flest tilvik lækkaðs kalsíums í blóði voru væg (CTCAE stig 1 og 2). Lækkað kalsíum í blóði af CTCAE stigi 3 (6,0 – 7,0 mg/dl) kom fyrir hjá 1,1% sjúklinga sem fengu sorafenib í rannsókn 1 og 1,8% í rannsókn 3, en hjá 0,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu í rannsókn 1 og 1,1% í rannsókn 3, og lækkað kalsíum í blóði af CTCAE stigi 4

(<6,0 mg/dl) kom fyrir hjá 1,1% sjúklinga sem fengu sorafenib í rannsókn 1 og 0,4% í rannsókn 3, en hjá 0,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu í rannsókn 1 og 0% í rannsókn 3. Orsök lækkunar kalsíums í blóði sem tengist notkun sorafenibs er ekki þekkt.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með sorafenib varð vart við lækkun kalíums hjá 5,4% sjúklinga í rannsókn 1 og 9,5% sjúklinga í rannsókn 3 samanborið við 0,7% sjúklinga í rannsókn 1 og 5,9% sjúklinga í rannsókn 3 sem fengu lyfleysu. Þegar tilkynnt var um lækkað kalíum í blóði var slíkt oftast á lágu stigi (CTCAE stig 1). Í þessum rannsóknum varð vart við lækkað kalíum í blóði af CTCAE stigi 3 hjá 1,1% sjúklinga í rannsókn 1 og 0,4% sjúklinga í rannsókn 3 sem fengu Nexavar meðferð og 0,2% sjúklinga í rannsókn 1 og 0,7% sjúklinga í rannsókn 3 sem fengu lyfleysu. Ekki var tilkynnt um lækkað kalíum í blóði af CTCAE stigi 4.

#### Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (rannsókn 5)

Tilkynnt var um lækkað kalsíum í blóði hjá 35,7% sjúklinga sem fengu sorafenib samanborið við 11,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Flest tilkynnt tilvik um lækkað kalsíum í blóði voru á lágu stigi. Vart varð við lækkað kalsíum í blóði af CTCAE stigi 3 hjá 6,8% sjúklinga sem fengu sorafenib og 1,9% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu og vart varð við lækkað kalsíum í blóði af CTCAE stigi 4 hjá 3,4% sjúklinga sem fengu sorafenib og 1,0% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu.

Aðrar klínískt marktækar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram í rannsókn 5 eru sýndar í töflu 2.

**Tafla 2: Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður tengdar meðferð sem tilkynntar voru hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (rannsókn 5) á meðan tvíblindri rannsókn stóð**

Rannsóknarbreyta, (% hlutfall í rannsókuðum sýnum)	Nexavar N=207			Lyfleysa N=209		
	Öll stig*	Stig 3*	Stig 4*	Öll stig*	Stig 3*	Stig 4*
<b>Blóð og eitlar</b>						
Blóðleysi	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Blóðflagnafæð	18,4	0	0	9,6	0	0
Daufkyrningafæð	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Eitilfrumnafæð	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
<b>Efnaskipti og næring</b>						
Lækkað kalíum í blóði	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Lækkað fosfat í blóði **	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
<b>Lifur og gall</b>						
Hækkaður gallrauði	8,7	0	0	4,8	0	0
Hækkað ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Hækkað AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>						
Hækkaður amýlasi	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Hækkaður lípasi	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

\* Almenn íðorðanotkun varðandi aukaverkanir (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), útgáfa 3.0

\*\* Orsök lækkaðs fosfats í blóði í tengslum við Nexavar er ekki þekkt.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð við ofskömmun Nexavar er þekkt. Stærsti skammtur sorafenibs sem rannsakaður hefur verið klínískt er 800 mg tvisvar á sólarhring. Aukaverkanir sem komu fram við þann skammt voru aðallega niðurgangur og einkenni í húð. Ef grunur er um ofskömmun á að hætta notkun Nexavar og hefja stuðningsmeðferð ef þörf er á.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasa hemlar ATC-flokkur: L01EX02

Sorafenib er fjölkínasahemill sem hemur bæði frumuskiptingu og æðamyndun *in vitro* og *in vivo*.

#### Verkunarmáti og lyfhrif

Sorafenib er fjölkínasahemill sem dregur úr fjölgun æxlisfruma *in vitro*. Sorafenib hemur æxlisvöxt fjölda ósamgena græðlinga úr mönnum í hóstarkirtilslausum músum og dregur jafnframt úr nýmyndun æða í æxlunum. Sorafenib hemur ákveðna þætti sem eru til staðar í æxlisfrumunni ( CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT og FLT-3) og í æðakerfi æxlisins (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDGFR-β). RAF kínasar eru serín/threonín kínasar, en á hinn bóginn eru c- KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 og PDFR-β týrósín viðtaka kínasar.

#### Klínísk verkun

Klínískt öryggi og verkun Nexavar hefur verið rannsakað hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein (HCC), hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein (RCC) og hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (DTC).

#### Lifrarfrumukrabbamein

Rannsókn 3 (rannsókn 100554) var alþjóðleg III. stigs, fjölsetra, tvíblind, slembivals-, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 602 sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein. Lýðfræðileg einkenni og eiginleikar sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar voru sambærileg hjá Nexavar hópnum og lyfleysuhópnum með tilliti til ECOG færnisкала (færnistaðall 0: 54 % á móti 54 %; færnistaðall 1: 38 % á móti 39 %; færnistaðall 2: 8 % á móti 7%), TNM stigunar (stigun I: < 1 % á móti < 1 %; stigun II: 10,4% á móti 8,3 %; stigun III: 37,8 % á móti 43,6 %; stigun IV: 50,8 % á móti 46,9 %) og BCLC stigunar (stigun B: 18,1 % á móti 16,8 %; stigun C: 81,6 % á móti 83,2 %; stigun D: < 1 % á móti 0 %).

Rannsóknin var stöðvuð eftir að áætluð milligreining með tilliti til heildarlifunar sýndi áhrif sem fóru yfir fyrirfram skilgreind mörk. Þessi greining á heildarlifun sýndi tölfræðilega marktækt kosti Nexavar fram yfir lyfleysu varðandi heildarlifun (áhættuhlutfall: 0,69, p = 0,00058, sjá töflu 3).

Takmarkaðar upplýsingar úr rannsókninni eru um sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) og aðeins einn sjúklingur með Child Pugh C tók þátt í rannsókninni.

**Tafla 3: Niðurstöður varðandi verkun úr rannsókn 3 (rannsókn 100554) á lifrarfrumukrabbameini**

Verkunarbreyta	Nexavar (N=299)	Lyfleysa (N=303)	P-gildi	HR (95% CI)
Heildarlifun [miðgildi, vikur (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Tími þar til sjúkdómur versnaði (TTP) [miðgildi, vikur (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI=Öryggisbil, HR=Áhættuhlutfall (Nexavar í hag miðað við lyfleysu)

\* tölfræðilega marktækt þar sem p-gildi var lægra en fyrirfram skilgreind O'Brien Fleming mörk sem eru 0,0077

\*\* óháð endurskoðun á geislarannsóknnum.

Í annarri III. stigs alþjóðlegri, fjölsetra, tvíblindri, slembivals-, samanburðarrannsókn með lyfleysu (rannsókn 4, 11849) var klínískur ávinningur Nexavar metinn hjá 226 sjúklingum með langt gengið lifrarfrumukrabbamein. Rannsóknin sem gerð var í Kína, Kóreu og Taiwan staðfestir niðurstöður úr rannsókn 3 með tilliti til hagstæðs hlutfalls á ávinningi/áhættu fyrir Nexavar (HR (OS): 0,68, p= 0,01414).

Í fyrirfram skilgreindum aðgreindum þáttum (ECOG færiskali, greinileg æxlisferð í æðum til staðar eða ekki og/eða æxli hafa breiðst út utan lifrar) í rannsóknnum 3 og 4 er áhættuhlutfall alltaf Nexavar í hag miðað við lyfleysu. Greining á almennu mynstri (exploratory analysis) á undirhópi bendir til að áhrif meðferðarinnar eru ekki eins greinileg hjá sjúklingum með fjarlæg meinvörp.

#### Nýrnafrumukrabbamein

Öryggi og verkun Nexavar við meðferð á langt gengnu nýrnafrumukrabbameini (RCC) var rannsakað í tveimur klínískum rannsóknnum:

Rannsókn 1 (rannsókn 11213) var III. stigs, fjölsetra, tvíblind, slembivals-, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 903 sjúklingum. Eingöngu sjúklingar með nýrnafrumukrabbamein (clear cell RCC) í lítilli eða í meðallagi mikilli áhættu samkvæmt MSKCC (Memorian Sloan Kettering Cancer Center) tóku þátt. Aðalendapunktur (*primary endpoints*) fólst heildarlifun og lifun án versunar sjúkdóms (PFS; *progression free survival*).

U.þ.b. helmingur sjúklinganna var með getustaðal (performance status) 0, samkvæmt ECOG (ECOG PS) og helmingur sjúklinganna var í lítilli áhættu samkvæmt MSKCC.

Lifun án versunar var metin með geislagreiningu og voru blindaðar niðurstöður metnar af óháðum sérfræðingum, samkvæmt RECIST skilmerkjum.

Greining á lifun án versunar byggðist á 342 tilvikum hjá 769 sjúklingum. Meðalgildi PFS var 167 dagar hjá sjúklingum sem höfðu fengið Nexavar samanborið við 84 daga hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; p > 0,000001). Aldur, MSKCC, ECOG PS og fyrri meðferð hafði ekki áhrif á umfang meðferðaráhrifa.

Millibilsathugun (second interim analysis) á heildarlifun grundvallaðist á 367 dauðsföllum hjá 903 sjúklingum. Lágmarks alfangildi greiningarinnar var 0,0094. Miðgildi lifunar var 19,3 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu Nexavar samanborið við 15,9 mánuði hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; p > 0,015). Meðan á greiningunni stóð höfðu u.þ.b. 200 sjúklingar skipt úr lyfleysuhópnum yfir í sorafenib hópinn.

Rannsókn 2 var II. stigs meðferðarstöðvunar rannsókn á sjúklingum með krabbamein með meinvörpum, m.a. nýrnafrumukrabbamein (RCC). Sjúklingar með stöðugan sjúkdóm sem voru á Nexavarmeðferð fengu lyfleysu eða áframhaldandi Nexavarmeðferð samkvæmt slembivali. Lifun án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein var marktækt hærri í Nexavar hópnum (163 dagar) samanborið við lyfleysuhópinn (41 dagur) (p = 0,0001, HR = 0,29).

## Sérhæft skjaldkirtilskrabbamein

Rannsókn 5 (rannsókn 14295) var alþjóðleg, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 417 sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem hefur þróast staðbundið eða með meinvörpum og er ónæmt fyrir geislavirku jöði. Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) var metin með sjálfstæðu, blinduðu mati á geislagreiningu þar sem stuðst var við RECIST viðmið og var aðalendapunktur rannsóknarinnar. Aðrir endapunktur voru meðal annars heildarlifun (OS), æxlissvörunartíðni og svörunarlengd. Í kjölfar framvindu sjúkdóms var sjúklingum leyft að fá Nexavar í opinni meðferð.

Sjúklingar tóku þátt í rannsókninni ef framvinda sjúkdóms átti sér stað innan 14 mánaða eftir að þátttaka hófst og ef þeir voru með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem var ónæmt fyrir geislavirku jöði (RAI). Sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem var ónæmt fyrir geislavirku jöði var skilgreint sem meinsemd án jöðupptöku með skönnun á geislavirku jöði, heildarmagn geislavirks jöðs  $\geq 22,2$  GBq, eða framvinda sjúkdóms eftir meðferð með geislavirku jöði innan 16 mánaða eftir að þátttaka hófst, eða eftir tvær meðferðir með geislavirku jöði með innan við 16 mánaða millibili.

Lýðfræðilegar upplýsingar og lýsing sjúklinga var í góðu jafnvægi fyrir báða meðferðarhópana í upphafi. Meinvörp voru til staðar í lungum hjá 86% sjúklinga, í eitlum hjá 51% sjúklinga og í beinum hjá 27% sjúklinga. Miðgildi virkni heildarmagns af gefnu geislavirku jöði fyrir þátttöku var u.þ.b. 14,8 GBq. Stærsti hluti sjúklinga var með totukrabbamein (56,8%), því næst með skjaldbúskrabbamein (25,4%) og krabbamein sem var lítið sérhæft (9,6%).

Miðgildi lifunar án framvindu var 10,8 mánuðir í sorafenib hópnum samanborið við 5,8 mánuði í hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall=0,587; 95% öryggismörk (CI): 0,454; 0,758; einhliða  $p < 0,0001$ ).

Áhrif sorafenib á lifun án framvindu voru þau sömu, burtséð frá landsvæði, aldri yfir eða undir 60 ára, kyni, vefjafræðilegum undirhóp og hvort meinvörp voru til staðar í beinum eða ekki.

Í greiningu á heildarlifun 9 mánuðum eftir að söfnun gagna var hætt fyrir lokagreining á lifun án framvindu sjúkdóms, var enginn tölfræðilega marktækur munur á heildarlifun milli meðferðarhópa (áhættuhlutfallið var 0,884; 95% CI:0,4633; 1,236, einhliða p-gildi sem nemur 0,236). Miðgildi heildarlifunar náðist í ekki í sorafenib arminum og var 36,5 mánuðir í lyfleysu arminu. Hundrað fimmtíu og sjö (75%) sjúklingar sem slembiraðað var til að fá lyfleysu og 61 (30%) sjúklingar sem slembiraðað var til að fá sorafenib fengu sorafenib í opinni rannsókn.

Miðgildi meðferðarlengdar á tvíblinda tímabilinu var 46 vikur (á bilinu 0,3-135) hjá sjúklingum sem fengu sorafenib og 28 vikur (á bilinu 1,7-132) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Ekki varð vart við neina fulla svörun (CR) samkvæmt RECIST. Heildarsvörunartíðnin (Full svörun + svörun að hluta til (PR) við hvert sjálfstætt geislunarmat var hærri í hópnum sem fékk sorafenib (24 sjúklingar, 12,2%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (1 sjúklingur, 0,5%), einhliða  $p < 0,0001$ . Miðgildi svörunarlengdar var 309 dagar (95% CI: 226,505 dagar) hjá sjúklingum sem fengu sorafenib og fengu svörun að hluta til.

Greining á undirhóp eftir æxlisstærð sem framkvæmd var eftir rannsóknina sýndi meðferðaráhrif á lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) sorafenib í hag fram yfir lyfleysu, bæði hjá sjúklingum með hámarks æxlisstærð 1,5 cm eða meiri (áhættuhlutfall 0,54 (95% CI: 0,41-0,71)) en tölulega minni áhrif komu fram hjá sjúklingum með hámarks æxlisstærð innan við 1,5 cm (áhættuhlutfall 0,87 (CI 95%: 0,40-1,89)).

Greining á undirhóp eftir upphaflegum skjaldkirtilsæxliseinkennum sem framkvæmd var eftir rannsóknina sýndi meðferðaráhrif á lifun án framvindu sorafenib í hag fram yfir lyfleysu bæði hjá þeim sem voru með einkenni svo og þeim sem voru einkennalausir. Áhættuhlutfall sjúkdóms án versnunar var 0,39 (95% CI: 0,21 – 0,72) hjá sjúklingum sem höfðu einkenni í upphafi og 0,60 (95% CI: 0,45-0,81) fyrir sjúklinga sem ekki höfðu einkenni í upphafi.



## Lenging á QT bili

Í klínískri lyfjafræði rannsókn, voru QT/QTc mælingar skráðar hjá 31 sjúklingi við upphaf meðferðar og eftir meðferð. Eftir eina 28 daga meðferðarlotu var QTcB lengt um  $4 \pm 19$  msek og QTcF um  $9 \pm 18$  msek á þeim tíma sem styrkur sorafenib var í hámarki, samanborið við gildi við upphaf meðferðar hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Enginn þátttakenda sýndi QTcB eða QTcF  $>500$  msek á hjartalínuriti eftir meðferð (sjá kafla 4.4).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum hjá öllum undirhópum barna með krabbamein í nýra og nýrnaskjóðu (fyrir utan nýrnakímsæxli (nephroblastoma), forstigi nýrnakímsæxlis (nephroblastomatosis), sarkmeini (clear cell sarcoma), nýrnakirtilssarkmeini hjá fóstri eða nýbura (mesoblastic nephroma), krabbamein í nýrnamerg (renal medullary carcinoma) og staflaga æxli í nýra (rhabdoid tumour of the kidney) og krabbamein í lifur og í gallgöngum lifrar (fyrir utan lifrarkímsæxli (hepatoblastoma)) og sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög og dreifing

Eftir inntöku Nexavar taflna er meðalgildi hlutfallslegs aðgengis 38 - 49 % í samanburði við mixtúru, lausn. Nýting er ekki þekkt. Eftir inntöku nær sorafenib hámarksþéttni í plasma eftir u.þ.b. 3 klst. Ef sorafenib er tekið með fituríkri máltíð minnkar frásög þess um 30 % samanborið við inntöku þess á fastandi maga.

Meðalgildi  $C_{max}$  og AUC jókst ekki í réttu hlutfalli við skammta stærri en 400 mg tvisvar á sólarhring. *In vitro* er sorafenib 99,5 % bundið plasmapróteinum í mönnum.

Endurteknir skammtar Nexavar í sjö daga leiddu til 2,5- til 7- faldrar uppsöfnunar miðað við stakan skammt. Stöðug þéttni sorafenibs næst innan 7 daga með hlutfallslegan mun milli hæstu og lægstu meðalþéttni minni en 2.

Þéttni sorafenibs við jafnvægi eftir gjöf 400 mg tvisvar á sólarhring var metin hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein, nýrnafrumukrabbamein og lifrarfrumukrabbamein. Mesta meðalþéttin kom fram hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (u.þ.b. tvöföld sú sem fram kom hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein og lifrarfrumukrabbamein), en breytileiki var mikill hvað varðar allar tegundir æxla. Ástæðan fyrir þessari auknu þéttni hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein er ekki þekkt.

### Umbrot og brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs sorafenibs er u.þ.b. 25 - 48 klst. Umbrot sorafenibs fer að mestu leyti fram í lifur með oxun fyrir tilstilli CYP3A4 og glúkúróníðsamtengingar fyrir tilstilli UGT1A9. Tengt sorafenib getur klofnað í meltingarvegi vegna glúkúróníðsavirkni hjá bakteríum sem leiðir til endurfrásogs ótengds virks innihaldsefnis. Sýnt hefur verið fram á að samhliða gjöf neomycins truflar þetta ferli og minnkar meðalaðgengi sorafenibs um 54%.

Við jafnvægi er 70 - 85 % greindra niðurbrotsefna í plasma vegna sorafenibs. Þekkt niðurbrotsefni sorafenibs eru átta, fimm þeirra hafa greinst í plasma. Aðalumbrotsefni sorafenibs í plasma er píridín N-oxíð, sem sýnir svipaða verkun og sorafenib *in vitro*. Við stöðuga þéttni er þetta umbrotsefni u.þ.b. 9 - 16 % greindra niðurbrotsefna í blóðrás.

Eftir inntöku 100 mg skammts af sorafenib mixtúru, lausn, fannst 96 % skammtsins innan 14 daga, 77 % hafði skilist út með hægðum og 19 % skammtsins skilist út með þvagi sem glúkúróníðsamtengt umbrotsefni. Óbreytt sorafenib, sem var 51 % skammtsins, fannst í hægðum en ekki í þvagi, sem bendir til þess að útskilnaður í galli á óbreyttu virku innihaldsefni geti átt þátt í brotthvarfi sorafenibs.

## Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

Greining lýðfræðilegra upplýsinga bendir til þess að engin tengsl séu á milli lyfjahvarfa og aldurs (að 65 ára aldri), kyns eða líkamsþyngdar.

## Börn

Engar rannsóknir hafa farið á lyfjahvörfum sorafenibs hjá börnum.

## Kynþáttur

Enginn klínískt mikilvægur munur er á lyfjahvörfum hjá einstaklingum af hvítum kynstofni og einstaklingum af asískum uppruna.

## Skert nýrnastarfsemi

Í fjórum I. stigs klínískum rannsóknum var útsetning sorafenibs við stöðuga þéttni hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi svipuð útsetningu hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Í klínískum lyfjafræðirannsóknum (stakur 400 mg skammtur af sorafenibi) komu engin tengsl í ljós á milli útsetningar fyrir sorafenibi og nýrnastarfsemi, hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, væga, meðalskerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum sem þurfa á himnuskilun að halda.

## Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með lifrarfrumkrabbamein sem voru með Child-Pugh A eða B (vægt til í meðallagi) skerta lifrarstarfsemi var útsetning svipuð þeirri útsetningu sem komið hefur fram hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf Sorafenib hjá sjúklingum sem voru með Child-Pugh A og B - ekki með lifrarfrumkrabbamein voru svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með Child Pugh (alvarlega) skerta lifrarstarfsemi. Úthreinsun sorafenibs fer að mestu leyti í gegnum lifur, útsetning er hugsanlega aukin hjá þessum sjúklingahópi.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar rannsóknir á öryggi sorafenibs voru gerðar á músum, rottum, hundum og kanínum. Rannsóknir á eituráhrifum af endurteknum skömmtum leiddu í ljós breytingar (hrörnun og nýmyndun) í ýmsum líffærum við útsetningu sem var minni en vænta má við meðferðarskammta (byggt á samanburði á AUC).

Eftir endurtekna skammta sem gefnir voru ungum hundum sem voru að vaxa, komu áhrif á tennur og bein í ljós við útsetningu sem var minni en útsetning við meðferðarskammta. Breytingarnar fólust í óreglulegri þykknun á vaxtalínu lærleggs, frumufækkun í beinmerg næst þeim stað sem breytingarnar höfðu orðið á vaxtalínunni og breytingar á samsetningu tannbeins. Svipuð áhrif komu ekki fram hjá fullvöxnum hundum.

Við hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni komu jákvæðar niðurstöður fram, þ.e. aukning á litningafrávikum sáust *in vitro* í greiningu á spendýrafrumum (eggjastokkar úr kínverskum hömstrum), fyrir litningabroti við virkjað umbrot (metabolic activation). Sorafenib hafði hvorki eituráhrif á gen í Ames prófinu né í *in vivo* í örkjarnaprófunum í músum. Eitt milliefni í ferlinu, sem einnig er til staðar í virka efninu (< 0,15 %), var jákvætt með tilliti til stökkbreytinga *in vitro* í greiningu á bakteríu (Ames prófi). Auk þess innihélt lotan af sorafenib sem prófuð var, samkvæmt hefðbundnum aðferðum á eiturverkunum á erfðaeftni, 0,34 % PAPE.

Engar rannsóknir hafa farið fram á krabbameinsvaldandi áhrifum sorafenibs.

Engar sértækar dýrarrannsóknir hafa farið fram til að meta eiturverkun sorafenibs á frjósemi. Hins vegar má búast við aukaverkunum á frjósemi karla og kvenna, því í rannsóknum á dýrum með endurteknum skömmtum, hafa komið fram breytingar á æxlunarfærum hjá karl- og kvendýrum við útsetningu sem eru minni en sú sem vænta má við meðferðarskammta (byggt á AUC). Einkennandi breytingar voru merki um hrörnun og seinþroska í eistum, eistnalýppum, blöðruhálskirtli og

sáðblöðrum hjá rottum. Í kvenkyns rottum sást drep miðlægt í gulbúi og stöðvun á þroska eggþús í eggjastokkum. Hjá hundum sást hrörnun á eistnaþíplum og sáðfrumnabrestur.

Sorafenib hefur reynst hafa eiturverkanir á fósturvísa og valdið vansköpun hjá rottum og kanínum við útsetningu sem er minni en útsetning við meðferðarskammta. Áhrif sem komið hafa í ljós eru minnkuð líkamsþyngd móður og fósturs, aukinn fjöldi eyðinga fóstura (foetal resorption) og aukinn fjöldi innri og ytri vanskapana.

Rannsóknir varðandi mat á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að sorafenib tosýlat getur reynst þrávirkt, safnast upp í lífverum og valdið eiturverkunum á umhverfi. Upplýsingar varðandi mat á áhættu fyrir lífríkið er að finna í evrópskri matsskýrslu (EPAR) fyrir þetta lyf (sjá kafla 6.6).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni:

Kroskarmellósunatríum  
Örkristölluð sellulósa  
Hýprómellósa  
Natríumlárlílsúlfat  
Magnesíumsterat

#### Töfluhúð:

Hýprómellósa  
Makrógól (3350)  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið við lægri hita en 25 °C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

112 filmuhúðaðar töflur (4 x 28) í gagnsæjum (PP/ál) þynnupakkningum.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Þetta lyf getur reynst umhverfinu hættulegt. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskalandi

**8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/342/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júlí 2006  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 29. júní 2011

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN  
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Þýskalandi

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

Nexavar 200 mg filmhúðaðar töflur  
sorafenib

**2. VIRK EFNI**

Hver tafla inniheldur 200 mg af sorafenib (sem tosýlat)

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

112 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið við lægri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskalandi

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/06/342/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Nexavar 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**ÞYNNA**

**1. HEITI LYFS**

Nexavar 200 mg töflur  
sorafenib

**2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA**

Bayer (Logo)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

MÁN  
ÞRI  
MIÐ  
FIM  
FÖS  
LAU  
SUN

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Nexavar 200 mg filmuhúðaðar töflur sorafenib

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Nexavar og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Nexavar
3. Hvernig nota á Nexavar
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Nexavar
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Nexavar og við hverju það er notað

Nexavar er notað til meðferðar á lifrarkrabbameini (*lifrarfrumukrabbamein*).

Nexavar er einnig notað til meðferðar á nýrnakrabbameini (*langt gengið nýrnafrumukrabbamein*) þegar hefðbundin lyfjameðferð hefur ekki reynst árangursrík eða er talin óhentug.

Nexavar er notað til meðferðar á skjaldkirtilskrabbameini (*sérhæft skjaldkirtilskrabbamein*)

Nexavar er svokallaður *fjölkinasa hemill*. Lyfið hægir á vexti krabbameinsfrumna og lokar fyrir blóðflæði sem viðheldur vexti krabbameinsfrumna.

#### 2. Áður en byrjað er að nota Nexavar

**Ekki má nota Nexavar**

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir sorafenib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

**Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Nexavar er notað.

**Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Nexavar**

- **ef þú ert með húðkvilla.** Nexavar getur valdið útbrotum og ertingu í húð, sérstaklega á höndum og fótum. Oftast getur læknir meðhöndlað þessa kvilla. Ef það tekst ekki getur læknirinn gert hlé á meðferðinni eða hætt henni alveg.
- **ef þú ert með of háan blóðþrýsting.** Nexavar getur hækkað blóðþrýsting, yfirleitt fylgist læknirinn með blóðþrýstingnum og gæti hugsanlega sett þig á meðferð við of háum blóðþrýstingi.
- **ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp** (útvíkkun og veikingu æðaveggs) **eða rof í æðavegg.**
- **ef þú ert með sykursýki.** Fylgjast á reglulega með blóðsykurgildum hjá sjúklingum með sykursýki, til að meta hvort breyta þurfi skömmtum af sykursýkilyfjum til að lágmarka hættu á blóðsykurlækkun.
- **ef þú ert með blæðingarvandamál eða tekur warfarin eða phenprocoumon.** Meðferð með Nexavar getur aukið blæðingarhættu. Ef þú tekur warfarin eða phenprocoumon, lyf sem þynna blóðið til að koma í veg fyrir blóðtappa, getur það aukið blæðingarhættu.

- **ef þú færð brjóstverki eða hjartakvilla.** Læknirinn gæti ákveðið að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.
- **ef þú ert með hjartakvilla,** svo sem óeðlileg rafboð sem nefnast „lenging QT bils“
- **ef skurðaðgerð er fyrirhuguð eða þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð.** Nexavar gæti haft áhrif á græðslu sára. Algengast er að Nexavarmeðferð sé hætt þegar skurðaðgerð er fyrirhuguð. Læknirinn ákveður hvenær meðferð hefst að nýju.
- **ef þú notar irinotecan eða docetaxel, sem einnig eru krabbameinslyf.** Nexavar getur aukið áhrif þessara lyfja, einkum aukaverkanir þeirra.
- **ef þú tekur neomycin eða önnur sýklalyf.** Getur dregið úr áhrifum Nexavar.
- **ef lifrarstarfsemi er alvarlega skert.** Aukaverkanir lyfsins geta reynst alvarlegri.
- **ef nýrnastarfsemi er léleg.** Læknirinn mun fylgjast með vökva- og elektrólýtajafnvægi.
- **Frjósemi.** Nexavar getur dregið úr frjósemi hjá körlum og konum. Ef þú hefur áhyggjur af því skaltu tala við lækni.
- **Gat í meltingarvegi** getur myndast meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir). Í þeim tilvikum mun læknirinn stöðva meðferðina.
- **Ef þú ert með skjaldkirtilskrabbamein** mun læknirinn fylgjast með gildum kalks og skjaldkirtilshormóns í blóðinu.
- **ef þú færð eftirfarandi einkenni hafðu tafarlaust samband við lækinn, þar sem þetta getur verið lífshættulegt ástand:** ógleði, mæði, óreglulegan hjartslátt, vöðvakrampa, flog, skýjað þvag og þreytu. Einkennin geta verið vegna nokkurra efnaskiptakvilla sem geta komið fyrir meðan á meðferð við krabbameini stendur og stafa af niðurbrotsefnum deyjandi krabbameinsfruma (æxlislýsuheilkenni) og geta leitt til breytinga á nýrnastarfsemi og bráðrar nýrnabilunar (sjá einnig kafla 4 Hugsanlegar aukaverkanir).

**Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu á við um þig.** Þú gætir þurft meðferð við þessum kvillum eða læknirinn gæti ákveðið að breyta skömmtum Nexavar eða ákveðið að stöðva meðferðina alveg (sjá einnig kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir).

### **Börn og unglingar**

Nexavar hefur ekki enn verið rannsakað hjá börnum og unglungum.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Nexavar**

Sum lyf geta haft áhrif á Nexavar eða Nexavar haft áhrif á þau. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita hver eftirtalinna lyfja eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, eða um önnur lyf þ.m.t. lyf sem fengin eru án lyfseðils.

- Rifampicin, neomycin eða önnur lyf við sýkingum (**sýklalyf**)
- Jóhannesarjurt (St. John's wort), náttúrulyf við **þunglyndi**
- Fenytoin, carbamazepin eða fenobarbital, sem notuð eru við **flogaveiki** og öðrum sjúkdómum
- Dexamethason, **barksteri** notaður við ýmsum kvillum
- Warfarin eða phenprocoumon eru blóðþynningarlyf notað **til varnar blóðtappamyndun**
- Doxorubicin, capecitabin, docetaxel, paclitaxel og irinotecan, sem eru **krabbameinslyf**
- Digoxín, notað við vægri/meðalalvarlegri **hjartabilun**

### **Meðganga og brjóstgjöf**

**Forðast ber þungun meðan á Nexavarmeðferð stendur.** Ef nokkur möguleiki er á að þungun geti átt sér stað, eiga konur að nota örugga getnaðarvörn meðan á Nexavarmeðferð stendur. Ef kona verður barnshafandi meðan á Nexavarmeðferð stendur á hún strax að láta lækinn vita, hann ákveður síðan hvort halda beri meðferð áfram.

**Meðan á Nexavarmeðferð stendur má ekki vera með barn á brjósti,** þar sem lyfið getur haft áhrif á vöxt og þroska barnsins.

### **Akstur og notkun véla**

Engar vísbendingar eru um að Nexavar hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## Nexavar inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Nexavar

**Ráðlagður skammtur Nexavar ætlaður fullorðnum er 2 x 200 mg töflur tvisvar á sólarhring.** Þetta jafngildir 800 mg á sólarhring eða 4 töflum á sólarhring.

**Nexavar töflurnar á að gleypa með glasi af vatni**, annaðhvort án fæðu eða með mat sem inniheldur litla eða í meðallagi mikla fitu. Ekki taka Nexavar með fituríkra fæðu því það getur minnkað áhrif lyfsins. Ef ætlunin er að borða fituríka máltíð á að taka töfluna a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíðina. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Mikilvægt er að taka lyfið nokkurn veginn á sama tíma dags til þess að þéttni lyfsins í blóðinu sé stöðug.

Yfirleitt er meðferðinni haldið áfram svo lengi sem hún skilar góðum árangri og aukaverkanir eru ásættanlegar.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

**Hafðu strax samband við lækinn** ef þú (eða einhver annar) hefur tekið stærri skammt en ráðlagt hefur verið. Ef of stór skammtur af Nexavar er tekinn aukast líkurnar á aukaverkunum eða þær verða alvarlegari, sérstaklega niðurgangur og einkenni í húð. Læknirinn getur sagt þér að hætta notkun lyfsins.

#### **Ef gleymist að taka Nexavar**

Ef þú hefur gleymt að taka Nexavar, skaltu taka skammtinn jafnskjótt og þú manst það. Ef farið er að nálgast næsta skammt, skaltu sleppa þeim skammti sem þú gleymdir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Lyfið getur einnig haft áhrif á niðurstöður blóðrannsóknna.

#### **Mjög algengar:**

geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum

- niðurgangur
- ógleði
- magnleysis- eða þreytutilfinning (*þreyta*)
- verkir (þar á meðal verkir í munni, kvið, höfði, beinum, auk æxlistengdra verkja)
- hárlós (*hármisssir*)
- roði eða verkur í lófum og iljum (*handa-fóta heilkenni á húð*)
- kláði eða útbrot
- uppköst
- blæðingar (meðal annars blæðingar í heila, meltingarvegi og öndunarvegi)
- hár blóðþrýstingur eða hækkun á blóðþrýstingi (*háþrýstingur*)
- sýkingar
- lystarleysi (*lystarstol*)
- hægðatregða
- verkir í liðum (*liðverkir*)
- hiti
- þyngdartap
- húðþurrkur

### Algengar:

geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum

- inflúensulík einkenni
- meltingaróþægindi (*meltingarónot*)
- kyngingarerfiðleikar (*kyngingartregða*)
- bólga eða þurrkur í munni, verkir í tungu (*munnbólga og bólga í slímhúð*)
- lág kalsíumpéttni í blóði (*lækkað kalsíum í blóði*)
- lág kalíumpéttni í blóði (*lækkað kalíum í blóði*)
- lítil péttni blóðsykurs (*blóðsykurlækkun*)
- vöðvaverkir
- breytt tilfinning í fingrum og tám, þar á meðal náladofi eða dofi (*útlægur taugakvilli*)
- þunglyndi
- rístruflanir (*getuleysi*)
- breytt rödd (*raddtruflun*)
- bólur
- bólga, þurrkur eða hreistrun húðar (*húðbólga, húflögnun*)
- hjartabilun
- hjartaáfall (*hjärtadrep*) eða brjóstverkur
- suð fyrir eyrum
- nýrnabilun
- óeðlilega hátt magn prótíns í þvagi (*prótnmiga*)
- almennur slappleiki eða skortur á styrk (*próttleysi*)
- fækkun hvítra blóðkorna (*hvítkornafæð og daufkyrningafæð*)
- fækkun rauðra blóðkorna (*blóðleysi*)
- lítið magn blóðflagna í blóðinu (*blóðflagnafæð*)
- bólga í háirsekkjum
- vanvirkur skjaldkirtill (*skjaldvakabrestur*)
- lítið magn natríums í blóðinu (*lækkað natríum í blóði*)
- truflun á bragðskyni (*bragðtruflun*)
- roði í andliti og oft á öðrum húðsvæðum (*roðnun*)
- nefrennsli
- brjóstsviði (*vélindisbakflæði*)
- húðkrabbamein (*hyrnifrumuæxli/flöguþekju-krabbamein*)
- þykkun í ytra lagi húðarinnar (*siggmei*)
- skyndilegur, ósjálfráður samdráttur í vöðva (*vöðvakrampar*)

### Sjaldgæfar:

geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum

- bólga í slímhúð maga (*magabólga*)
- kviðverkir sem orsakast af bólgu í brisi, bólga í gallblöðru og/eða gallrás
- gul húð eða gul hvíta augnanna (*gula*) sem orsakast af of háu gildi galllitarefna í blóðinu (*gallrauðadreyri*)
- ofnæmislík viðbrögð (þar á meðal einkenni í húð og ofsakláði)
- vessaþurrð
- brjóstastækkun (*brjóstastækkun hjá karlmönnum*)
- öndunarerfiðleikar (*lungnasjúkdómur*)
- exem
- ofvirkur skjaldkirtill (*skjaldvakaóhóf*)
- útbreidd útbrot í húð (*regnbogarodásótt*)
- óeðlilega hár blóðþrýstingur
- gatmyndun í meltingarvegi
- tímabundin bólga baklægt í heila hugsanlega ásamt höfuðverk, breyttri meðvitund, flogum, áhrifum á sjón meðal annars sjónmissir (*afturkræf baklæg innlyksuheilabólga*)
- skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð (*bráðaofnæmi*)



### Mjög sjaldgæfar:

geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum

- ofnæmisviðbrögð sem valda bólgu í húð (t.d. andliti, tungu) sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu (*ofsbjúgur*)
- óeðlileg hjartsláttartíðni (*QT lenging*)
- bólga í lifur, sem leitt getur til ógleði, uppkasta, kviðverkja og gulu (*lifrabólga af völdum lyfja*)
- útbrot sem líkjast sólbruna geta komið á húð sem hefur fengið geislameðferð og geta verið alvarleg (*húðbólga vegna geislunar*)
- alvarleg áhrif á húð og/eða slímhúð sem geta meðal annars verið sársaukafullar blöðrur og hiti, þ.m.t. umfangsmikil húðflögnun (*Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju*)
- óeðlilegt vöðvaniðurbrot sem leitt getur til nýrnvandamála (*rákvöðvasundrun*)
- nýrnaskemmdir sem valda því að nýrun leka miklu magni af prótíni (*nýrungaheilkenni*)
- bólga í æðum húðar sem leitt getur til útbrot (*leucocytoclastic vasculitis*)

**Tíðni ekki þekkt:** Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- skert heilastarfsemi sem birtist sem t.d. drungi, hegðunarbreytingar eða rugl (*heilakvilli*)
- útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (*slagæðargúlpur og flysjun slagæðar*)
- ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag og þreyta (*æxlislýsuheilkenni*) (sjá kafla 2).

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Nexavar

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu** sem tilgreind er á öskjunni og hverri þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Nexavar inniheldur

**Virka** innihaldsefnið er sorafenib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg sorafenib.

**Önnur** innihaldsefni eru:

- **Töflukjarni:** kroskarmellósunatríum, örkristölluð sellulósa, hýprómellósa, natríumlárlílsúlfat, magnesíumsterat.
- **Töfluhúð:** hýprómellósa, makrógol, títantvíoxíð (E 171), rautt járnnoxíð (E 172).

### Lýsing á útliti Nexavar og pakkningastærðir

Nexavar 200 mg filmuhúðaðar töflur eru rauðar og kringlóttar, auðkenndar með Bayer krossi á annarri hliðinni og „200“ á hinni. Þær eru markaðssettar í dagatalspakkningum með 112 töflum: í hverri pakkningu eru fjórar gegnsæjar þynnur sem hver um sig inniheldur 28 töflur.

**Markaðsleyfishafi**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskalandi

**Framleiðandi**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Þýskalandi

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

**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 ABEE  
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 1 216 3300

**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 (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 (Northern Ireland)**

Bayer AG  
Tel: +44-(0)118 206 3000

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>