

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nexavar 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg sorafenibo (tosilato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tabletės yra raudonos, apvalios, abipusiai išgaubtos, dengtos plėvele, vienoje jų pusėje yra kryžmai įspausťas žodis „Bayer“, kitoje – skaičius „200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Kepenų ląstelių karcinoma

Kepenų ląstelių karcinomos gydymas (žr. 5.1 skyrių).

Inkstų ląstelių karcinoma

Progresavusios inkstų ląstelių karcinomos gydymas pacientams, kuriems buvo neveiksmingas arba netinka gydymas, kurio pagrindas yra interferonas alfa arba interleukinas–2.

Diferencijuota skyd liaukės karcinoma

Progresuojančios, vietiškai pažengusios arba metastazavusios, diferencijuotos (papilinės/folikulinės/*Hürthle* ląstelių) skyd liaukės karcinomos, atsparios radioaktyviajam jodui, gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gdyti Nexavar turi gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Suaugusiems žmonėms rekomenduojama vartoti po 400 mg sorafenibo (dvi 200 mg tabletės) 2 kartus per parą (atitinka 800 mg paros dozę).

Reikia gydyti tol, kol poveikis yra palankus arba iki pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Dozavimo keitimas

Įtarus, kad prasidėjo nepageidaujama reakcija, gali prireikti sorafenibo vartojimą laikinai nutraukti arba mažinti dozę.

Prireikus ją mažinti kepenų ląstelių karcinomos ir progresavusios inkstų ląstelių karcinomos gydymo metu, vartojama po dvi 200 mg sorafenibo tabletes vieną kartą per parą (žr. 4.4 skyrių).

Prireikus dozę mažinti diferencijuotos skyd liaukės karcinomos gydymo metu, Nexavar dozę reikia sumažinti iki 600 mg sorafenibo per parą, vartojant padalytas dozes (po dvi 200 mg tabletes ir po vieną 200 mg tabletę su dvylikos valandų pertrauka).

Prireikus dar mažinti dozę, Nexavar dozę galima sumažinti iki 400 mg sorafenibo per parą, vartojant padalytas dozes (po dvi 200 mg tabletes su dvylikos valandų pertrauka) ir, jei reikia, dozę galima sumažinti iki vienos 200 mg tabletės vieną kartą per parą. Susilpnėjus nehematologinėms nepageidaujamoms reakcijoms, Nexavar dozę galima padidinti.

Vaikų populiacija

Nexavar saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams < 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Senyvo amžiaus populiacija

Pagyvenusiems (vyresniems negu 65 metų) žmonėms dozės keisti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Apie pacientų, kuriems būtina dializė, gydymą šiuo medikamentu duomenų nėra (žr. 5.2 skyrių).

Patariama tirti skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas (Child Pugh A klasė) arba vidutinio sunkumo (Child Pugh B klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Apie pacientų, kuriems yra sunkus (Child Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą šiuo preparatu duomenų nėra (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sorafenibo rekomenduojama gerti nevalgius arba valgant neriebų arba vidutinio riebumo maistą. Jei pacientas ketina valgyti riebų maistą, sorafenibo tablečių reikia gerti ne mažiau kaip 1 val. prieš valgį arba 2 val. po valgio. Tabletes reikia nuryti užsigeriant stikline vandens.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis odai

Dažniausios nepageidaujamos sorafenibo reakcijos yra plaštakų ir pėdų odos reakcija (delnų ir padų eritrodizestezija) bei išbėrimas. Pagal bendrojo toksiškumo kriterijus (angl. *Common Toxicity Criteria*, CTC) išbėrimas ir plaštakų bei pėdų odos reakcija paprastai būna I arba II laipsnio ir dažniausiai atsiranda per pirmąsias šešias gydymo sorafenibu savaites. Toksinio poveikio odai slopinimo priemonės yra lokalus simptomų lengvinimas, laikinas gydymo sorafenibu pertraukimas ir (arba) dozės keitimas, o tuo atveju, jeigu poveikis sunkus ir išsilaikantis, gydymo sorafenibu nutraukimas visam laikui (žr. 4.8 skyriuje).

Hipertenzija

Pastebėta, kad sorafenibu gydomiems pacientams dažniau pasireiškia arterinė hipertenzija. Paprastai ji būna lengva arba vidutinio sunkumo, atsiranda gydymo pradžioje ir reaguoja į įprastinį antihipertenzinį gydymą. Gydymo metu reikia reguliariai matuoti kraujospūdį, o pasireiškusią hipertenziją gydyti įprastiniu būdu. Jei hipertenzija sunki ar išsilaikanti arba jeigu nepaisant antihipertenzinio gydymo prasideda hipertenzinė krizė, svarstyti sorafenibo vartojimo nutraukimas visam laikui (žr. 4.8 skyriuje).

Hipoglikemija

Buvo pranešta apie gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimą sorafenibu gydomiems pacientams, kuris kai kuriais atvejais pasireiškia klinikiniais simptomais, ir dėl sąmonės netekimo gali prireikti hospitalizuoti pacientus. Jeigu atsirado simptomus sukelianti hipoglikemija, sorafenibo vartojimą reikia laikinai nutraukti. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams reikia reguliariai tikrinti gliukozės kiekį kraujyje, kad būtų įvertinta, ar reikia koreguoti vaistinių preparatų nuo diabeto dozę.

Hemoragija

Vartojant sorafenibo gali padidėti kraujavimo rizika. Jeigu prasidėjusius kraujavimo reiškinius reikia gydyti, svarstyti sorafenibo vartojimo nutraukimas visam laikui (žr. 4.8 skyriuje).

Širdies išemija ir (arba) infarktas

Atsitiktinių imčių, kontrolinio (poveikis lygintas su placebo sukeliama), dvigubai aklu būdu atliekamo tyrimo metu (1 tyrimas, žr. 5.1 skyrių) staiga atsiradusių širdies išemijos ar miokardo infarkto reiškinų dažnis sorafenibo vartojusiems tiriamiesiems buvo didesnis negu vartojusiems placebo (atitinkamai 4,9 % ir 0,4 %). 3 tyrime (žr. 5.1 skyrių) staiga atsiradusių širdies išemijos ar miokardo infarkto reiškinų dažnis sorafenibo vartojusiems tiriamiesiems buvo 2,7 %, palyginus su 1,3 % vartojusiems placebo. Pacientai, kurie sirgo nestabiliąja krūtinės angina arba kuriuos neseniai ištiko miokardo infarktas, šiuose tyrimuose nedalyvavo. Atsiradus širdies išemijai arba ištikus miokardo infarktui, svarstyti sorafenibu nutraukimas laikinai arba visam laikui (žr. 4.8 skyrių).

QT intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad sorafenibas pailgina QT/QTc intervalą (žr. 5.1 skyrių), kas gali padidinti skilvelinės aritmijos riziką. Sorafenibą vartojančius pacientus, kuriems išsivystė arba gali išsivystyti QTc intervalo pailgėjimas, pvz., pacientus, sergančius įgimtu ilgo QT intervalo sindromu, pacientus, gydomus didelėmis kumuliacinėmis antraciklinų dozėmis, pacientus, vartojančius tam tikrus antiaritminius vaistus ar kitus vaistinius preparatus, kurie gali sukelti QT pailgėjimą, ir tuos, kurių sutrikusi elektrolitų pusiausvyra, pvz., yra hipokalemija, hipokalcemija ar hipomagnemija, reikia gydyti atsargiai. Gydant šiuos pacientus sorafenibu, svarstyti dėl šio gydymo periodiškai atlikti elektrokardiogramas ir stebėti elektrolitų kiekį (magnio, kalio, kalcio).

Virškinimo trakto prakiurimas

Virškinimo trakto prakiurimas yra nedažnas reiškinys, pasireiškęs mažiau nei 1 % pacientų, vartojusių sorafenibą. Kai kuriais atvejais tai nebuvo susiję su nustatytu intraabdominaliniu naviku. Gydymas sorafenibu turi būti nutraukiamas (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Apie pacientų, kuriems yra sunkus (Child Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą šiuo medikamentu duomenų nėra. Kadangi sorafenibas eliminuojamas daugiausiai per kepenis, pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme preparato ekspozicija gali padidėti (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Varfarino vartojimas

Kai kuriems sorafenibu gydomiems pacientams, pradėjusiems vartoti varfarino, nedažniais atvejais atsirado kraujavimo reiškinių arba padidėjo tarptautinis normalizuotas santykis (TNS). Taip gydant reikia reguliariai sekti, ar nepakito protrombino laikas (PL) bei TNS ir ar neatsirado klinikinio kraujavimo epizodų (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Žaizdų gijimo komplikacijos

Specifinių tyrimų, kuriais būtų nustatinėtas sorafenibo poveikis žaizdų gijimui, neatlikta. Atsargumo sumetimais pacientams, kuriems atliekama didelė operacija, sorafenibo vartojimą rekomenduojama laikinai pertraukti. Kada po tokios operacijos gydymą galima atnaujinti, tiksliai nežinoma, kadangi tokio gydymo patirties sukaupta mažai. Vadinasi, sprendimą dėl sorafenibo atnaujinimo reikia padaryti atsižvelgiant į žaizdų gijimą po operacijos.

Senyvo amžiaus populiacija

Buvo inkstų nepakankamumo atvejų. Gydymo metu reikia sekti inkstų funkciją.

Sąveika su kitais vaistais

Sorafenibu kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie metabolizuojami ir eliminuojami daugiausiai veikiant UGT 1A1 (pvz., irinotekanu) arba UGT 1A9, reikia gydyti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Sorafenibu ir kartu docetakseliu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant neomiciną ar kitus antibiotikus, kurie sukelia didelius ekologinius virškinimo trakto mikrofloros sutrikimus, gali sumažėti sorafenibo biologinis prieinamumas (žr. 4.5 skyrių). Prieš pradėdant gydymo kursą antibiotikais reikia apsvarstyti sorafenibo koncentracijos kraujyje sumažėjimo riziką.

Plokščialąstelinio plaučių vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems sorafenibu kartu su chemoterapija platinos pagrindu, nustatytas didesnis mirtingumas. Dviejuose atsitiktinių imčių tyrimuose, kuriuose buvo tiriami nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergantys pacientai, plokščialąstelinio plaučių vėžiu sergančiųjų pogrupyje sorafenibą vartojant kaip papildomą preparatą kartu su paklitakseliu/karboplatina, nustatytas bendrojo išgyvenamumo RS buvo 1,81 (95 % PI 1,19; 2,74), o vartojant kaip papildomą preparatą kartu su gemcitabinu/cisplatinu – 1,22 (95 % PI 0,82; 1,80). Vienos vyraujančios mirties priežasties nebuvo, tačiau pacientams, gydytiems sorafenibu kaip papildomu preparatu kartu su chemoterapija platinos pagrindu, nustatytas didesnis kvėpavimo nepakankamumo, hemoragijų ir infekcinių šalutinių reiškinių dažnis.

Specifiniai su liga susiję įspėjimai

Diferencijuota skyd liaukės karcinoma (DSK)

Prieš pradėdant gydymą, gydytojams rekomenduojama atidžiai įvertinti prognozę individualiam pacientui, atsižvelgiant į maksimalų pakitimo dydį (žr. 5.1 skyrių), simptomus, susijusius su liga (žr. 5.1 skyrių), ir progresavimo greitį.

Įtariamoms nepageidaujamoms reakcijoms į vaistą kontroliuoti gali reikėti laikinai nutraukti gydymą sorafenibu arba sumažinti dozę. 5 tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) 37 % tiriamiesiems gydymas buvo nutrauktas ir 35 % dozė buvo sumažinta jau 1-ojo gydymo sorafenibu ciklo metu.

Sumažinus dozę, palengvinti nepageidaujamas reakcijas pavyko tik iš dalies. Todėl rekomenduojama pakartotinai įvertinti naudą ir riziką, atsižvelgiant į priešnavikinį aktyvumą ir toleravimą.

Hemoragija, sergant DSK

Dėl galimos kraujavimo rizikos, prieš skiriant sorafenibo DSK sergantiems pacientams, trachėjos, bronchų ir stemplės infiltraciją reikia gydyti taikant lokalią terapiją.

Hipokalcemija, sergant DSK

Skiriant sorafenibo DSK sergantiems pacientams, rekomenduojama atidžiai stebėti kalcio kiekį kraujyje. Klinikinių tyrimų metu hipokalcemija buvo dažnesnė ir sunkesnė pacientams, kuriems nustatyta DSK, ypač kuriems anksčiau buvo pasireiškusi hipoparatiroidizė, palyginti su pacientais, kuriems nustatyta inkstų ląstelių ar kepenų ląstelių karcinoma. 3 ir 4 laipsnio hipokalcemija pasireiškė 6,8 % ir 3,4 % sorafenibu gydytų pacientų, sergančių DSK (žr. 4.8 skyrių). Sunkią hipokalcemiją reikia gydyti, kad būtų išvengta komplikacijų, pvz., QT pailgėjimo ar dvikryptės verpstinės skilvelinės paroksizminės tachikardijos (*torsade de pointes*) (žr. skirsnį „QT intervalo pailgėjimas“).

Skydliaukę stimuliuojančio hormono (TTH) slopinimas sergant DSK

5 tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) sorafenibu gydytiems pacientams nustatytas TTH koncentracijos padidėjimas iki daugiau kaip 0,5 mU/l. Skiriant sorafenibo DSK sergantiems pacientams, rekomenduojama atidžiai stebėti TTH koncentraciją kraujyje.

Inkstų ląstelių karcinoma

Didelės rizikos pagal MSKCC (angl. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) prognozės grupę pacientai į III fazės klinikinius inkstų ląstelių karcinomos tyrimus (žr. 5.1 skyriaus pastraipą „1 tyrimas“) nebuvo įtraukti ir tokiems pacientams naudos ir rizikos santykis nebuvo tirtas.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Metabolizuojančių fermentų induktoriai

Vieną sorafenibo dozę išgėrus po 5 parų gydymo rifampicinu, sorafenibo AUC sumažėjo apytikriai 37 %. Kiti CYP3A4 fermentų aktyvumą ar (ir) gliukuronizaciją indukuojantys medikamentai (pvz., paprastųjų jonažolių preparatai, fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis, deksametazonas) taip pat gali didinti sorafenibo metabolizmą ir dėl to mažinti jo koncentraciją kraujyje.

CYP3A4 inhibitoriai

7 paras kartą per parą vartotas stiprus CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas sveikų savanorių vyrų organizme vienos 50 mg sorafenibo dozės ploto po koncentracijos priklausomai nuo laiko kreive (angl. AUC) pokyčių nesukėlė. Šie duomenys rodo, jog farmakokinetinės sorafenibo ir CYP3A4 inhibitorių sąveikos pasireikšti neturėtų.

CYP2B6, CYP2C8 ir CYP2C9 substratai

In vitro sorafenibas panašiai slopina CYP2B6, CYP2C8 ir CYP2C9 aktyvumą. Tačiau klinikinių farmakokinetinių tyrimų metu du kartus per parą vartojant po 400 mg sorafenibo kartu su CYP2B6 substratu ciklofosfamidu arba CYP2C8 substratu paklitakseliu, tai nesukėlė kliniškai reikšmingo slopinimo. Šie duomenys rodo, kad rekomenduojamąja 400 mg doze du kartus per parą vartojamas sorafenibas *in vivo* negali būti CYP2B6 ar CYP2C8 inhibitorius.

Be to, sorafenibu ir kartu CYP 2C9 substratu varfarinu gydomų pacientų, palyginti su vartojančiais placebo, vidutinis protrombino laikas (PL) ir TNS nepakito. Taigi tikėtina, kad kliniškai svarbi sorafenibo *in vivo* sukeliama CYP 2C9 slopinimo rizika bus maža. Vis dėlto varfarino arba fenpropumono vartojantiems pacientams reikia reguliariai matuoti TNS (žr. 4.4 skyrių).

CYP3A4, CYP2D6 ir CYP2C19 substratai

Kartu su sorafenibu vartojant midazolamo, dekstrometorfano ar omeprazolo, kurie yra atitinkamai CYP3A4, CYP2D6 ir CYP2C19 substratai, minėtų preparatų ekspozicija nekito. Tai rodo, jog sorafenibas nėra citochromo P450 izofermentų induktorius ar inhibitorius, todėl farmakokinetinės jo ir minėtų fermentų substratų sąveikos pasireikšti neturėtų.

UGT1A1 ir UGT1A9 substratai

In vitro sorafenibas slopina gliukuroninimą, dalyvaujant UGT1A1 ir UGT1A9. Klinikinė tokio poveikio reikšmė nežinoma (žr. žemiau ir 4.4 skyrių).

CYP fermentų indukcijos tyrimai *in vitro*

Žmogaus hepatocitų kultūrą paveikus sorafenibu, CYP1A2 ir CYP3A4 aktyvumas nepakito, vadinasi, sorafenibas neturėtų būti šių fermentų induktorius.

P-gp substratai

In vitro sorafenibas slopina baltymo nešiklio glikoproteino P (P-gp) aktyvumą. Kad nepadidės kartu su sorafenibu vartojamų P-gp substratų, pvz., digoksino, koncentracija kraujyje, teigti negalima.

Vartojimas kartu su kitais antinavikiniais preparatais

Klinikinių tyrimų metu sorafenibu buvo gydyta kartu su įprastine įvairių kitų antinavikinių preparatų, įskaitant gemcitabiną, cisplatiną, oksaliplatiną, paklitakselį, karboplatiną, kapecitabiną, doksorubiciną, irinotekaną, docetakselį ir ciklofosfamidą, doze. Gemcitabino, cisplatinos, karboplatinos, oksaliplatinos ar ciklofosfamido farmakokinetikai sorafenibas kliniškai svarbios įtakos nedarė.

Paklitakselis/karboplatina

- Paklitakselio (225 mg/m² kūno paviršiaus ploto) ir karboplatinos (AUC = 6) vartojimas su sorafenibu (≤ 400 mg du kartus per parą), darant 3 parų pertrauką sorafenibo vartojime (dvi paras prieš vartojant paklitakselį/karboplatiną ir jų vartojimo parą), reikšmingos įtakos paklitakselio farmakokinetikai nesukėlė.
- Gydant paklitakseliu (225 mg/m² kūno paviršiaus ploto, vieną kartą per 3 savaites) ir karboplatina (AUC = 6) kartu su sorafenibu (400 mg du kartus per parą, nedarant pertraukos sorafenibo vartojime), 47 % padidėjo sorafenibo ekspozicija, 29 % – paklitakselio ekspozicija ir 50 % – 6-OH paklitakselio ekspozicija. Karboplatinos farmakokinetikai įtakos nebuvo.

Šie duomenys rodo, kad vartojant paklitakselį ir karboplatiną kartu su sorafenibu, darant 3 parų pertrauką sorafenibo vartojime (dvi paras prieš vartojant paklitakselį/karboplatiną ir jų vartojimo parą), dozės keisti nereikia. Sorafenibo ir paklitakselio ekspozicijų padidėjimų klinikinė reikšmė, sorafenibo vartojime nedarant pertraukos, nežinoma.

Kapecitabinas

Gydant kapecitabinu (750–1050 mg/m² kūno paviršiaus ploto du kartus per parą, 1-14-ą paromis kas 21 parą) ir sorafenibu (200 arba 400 mg du kartus per parą, nuolatinis nepertraukiamas vartojimas), reikšmingo pokyčio sorafenibo ekspozicijai nebuvo, bet 15-50 % padidėjo kapecitabino ekspozicija ir 0-52 % – 5-FU ekspozicija. Šių mažų ir vidutinių kapecitabino ir 5-FU ekspozicijų padidėjimų klinikinė reikšmė, kartu vartojant sorafenibą, nežinoma.

Doksorubicinas/irinotekanas

Kartu su sorafenibu vartojamo doksorubicino AUC padidėjo 21 %. Nexavar vartojant kartu su irinotekanu, kurio aktyvų metabolitą SN-38 metabolizuoja UGT 1A1, SN-38 AUC padidėjo 67-120%, irinotekano AUC – 26-42%. Klinikinė tokių pokyčių reikšmė nežinoma (žr. 4.4 skyrių).

Docetakselis

Gydant docetakseliu (75 mg/m² kūno paviršiaus ploto arba 100 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozė leista kas 21 parą) ir sorafenibu (21 paros gydymo ciklo metu nuo antros iki devynioliktos ciklo paros du kartus per dieną gerta 200 mg arba 400 mg dozė, darant 3 parų pertrauką prieš docetakselio dozės vartojimą), docetakselio AUC padidėjo 36-80 %, C_{max} – 16-32 %. Vadinasi, sorafenibu ir kartu docetakseliu reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimas su kitais preparatais

Neomicinas

Kartu vartojamas neomicinas, nesisteminis antimikrobinis preparatas naudojamas virškinimo trakto floros išnaikinimui, veikia enterohepatinę sorafenibo recirkuliaciją (žr. 5.2 skyrių „Metabolizmas ir eliminacija“), todėl sumažėja sorafenibo ekspozicija. 5 paros neomicino vartojusiems sveikiems savanoriams vidutinė sorafenibo ekspozicija sumažėjo 54 %. Kitų antibiotikų poveikis nebuvo tirtas, tačiau tikėtina priklausys nuo jų gebėjimo veikti mikroorganizmus su veiklia gliukuronidaze.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie sorafenibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant apsigimimus (žr. 5.3 skyrių). Tyrimais su žiurkėmis įrodyta, kad sorafenibas bei jo metabolitai prasiskverbia per placentą, ir tikėtina, kad sorafenibas sukelia kenksmingą poveikį vaisiui. Nėštumo metu sorafenibo vartoti negalima, išskyrus būtiniausius atvejus ir tik atidžiai nustačius naudos moteriai ir rizikos vaisiui santykį.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar sorafenibas išsiskiria į motinos pieną. Sorafenibas ir (arba) jo metabolitai išsiskyrė į gyvūnų pieną. Kadangi sorafenibas gali trikdyti kūdikio augimą ir vystymąsi (žr. 5.3 skyrių), moterims gydymo sorafenibu metu kūdikio žindyti negalima.

Vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais rezultatai rodo, kad sorafenibas gali pabloginti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Kad sorafenibas darytų įtaką gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, duomenų nėra.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Svarbiausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo miokardo infarktas (išemija), virškinimo trakto prakiurimas, vaistų sukeltas hepatitas, hemoragija ir hipertenzija (hipertenzinė krizė).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, nuovargis, alopecija, infekcija, plaštakų ir pėdų odos reakcija (atitinka delnų ir padų eritrodizestezijos sindromą pagal MedDRA terminologiją) ir išbėrimas.

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos dauginių klinikinių tyrimų metu arba pateikus vaistą į rinką, išvardytos 1-ojoje lentelėje pagal organų klases (MedDRA) ir dažnį. Sutrikimų dažnis vertinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvieno dažnio pogrupyje nepageidaujami poveikiai išvardyti sunkumo mažėjimo tvarka.

1 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dauginių klinikinių tyrimų metu arba pateikus vaistą į rinką

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija	Folikulitas			
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Limfopenija	Leukopenija Neutropenija Anemija Trombocitopenija			
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant odos reakciją ir dilgėlinę Anafilaksinė reakcija	Angioneurozinė edema	
Endokriniiniai sutrikimai		Hipotiroidizmas	Hipertiroidizmas		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Anoreksija Hipofosfatemija	Hipokalcemija Hipokalemija Hiponatremija Hipoglikemija	Dehidracija		
Psichikos sutrikimai		Depresija			
Nervų sistemos sutrikimai		Periferinė sensorinė neuropatija Disgeuzija	Grįžtama užpakalinė leukoencefalopatija*		Encefalopatija ^o
Ausų ir labirintų sutrikimai		Spengimas ausyse			
Širdies sutrikimai		Stazinis širdies nepakankamumas* Miokardo išemija ir infarktas*		QT pailgėjimas	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragija (įskaitant virškinimo trakto*, kvėpavimo organų* ir smegenų*) Hipertenzija	Paraudimas	Hipertenzinė krizė*		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Rinorėja Disfonija	Į intersticinę plaučių ligą panašūs reiškiniai* (pvz., pneumonitas, radiacinis pneumonitas, ūmus kvėpavimo distresas ir t.t.)		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Vėmimas Vidurių užkietėjimas	Stomatitas (įskaitant burnos džiūvimą ir glosalgiją) Dispepsija Disfagija Gastroezofaginio reflukso liga	Pankreatitas Gastritas Virškinimo trakto prakiurimas*		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Bilirubino kiekio padidėjimas ir gelta Tulžies pūslės uždegimas Tulžies latakų uždegimas	Vaistų sukeltas hepatitas*	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Odos sausmė Išbėrimas Alopecija Plaštakų ir pėdų odos reakcija** Eritema Niežėjimas	Keratoakantoma /odos raginių ląstelių vėžys Dermatitas Eksfoliaciniai spuogai Odos deskvamacija Hiperkeratozė	Egzema Dauginė eritema	Spinduliavimo sukeltas dermatitas Stivenso ir Džonsono sindromas Leukocitoklastinis vaskulitas Toksinė epidermio nekrolizė*	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Mialgija Raumenų spazmai		Rabdomiolizė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų nepakankamumas Proteinurija		Nefrozinis sindromas	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Erekcijos disfunkcija	Ginekomastija		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Skausmas (įskaitant burnos, pilvo, kaulų, naviko ir galvos skausmą) Karščiavimas	Astenija Į gripą panaši liga Gleivinės uždegimas			
Tyrimai	Kūno svorio mažėjimas Amilazės ir lipazės kiekio padidėjimas	Trumpalaikis transaminazių padidėjimas	Trumpalaikis šarminės fosfatazės kiekio kraujyje padidėjimas Nenormalus TN, Nenormalus protrombino kiekis		

- * Nepageidaujamos reakcijos gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos. Tokie reiškiniai yra arba nedažni arba retesni nei nedažni.
- ** Plaštakų ir pėdų odos reakcija atitinka delnų ir padų eritrodizesteziją pagal MedDRA terminologiją.
- o Buvo pranešta apie atvejus vaistą pateikus į rinką.

Daugiau informacijos apie pasirinktas nepageidaujamas vaisto reakcijas

Stazinis širdies nepakankamumas

Kompanijos remiamuose klinikiniuose tyrimuose stazinis širdies nepakankamumas, kaip nepageidaujamas reiškinys, pasireiškė 1,9 % sorafenibu gydytų pacientų (N = 2276). 11213 (inkstų ląstelių karcinomos) tyrimo metu nepageidaujami reiškiniai, atitinkantys stazinį širdies nepakankamumą, pasireiškė 1,7 % gydytų sorafenibu ir 0,7 % vartojusių placebą pacientų. 100554 (kepenų ląstelių karcinomos) tyrimo metu minėti reiškiniai pasireiškė 0,99 % gydytų sorafenibu ir 1,1 % vartojusių placebą pacientų.

Papildoma informacija apie specialias populiacijas

Klinikinių tyrimų metu tam tikros nepageidaujamos reakcijos į vaistą, pvz., plaštakų bei pėdų odos reakcija, viduriavimas, alopecija, kūno svorio mažėjimas, hipertenzija, hipokalcemija ir keratoakantoma/odos raginių ląstelių karcinoma daug dažniau pasireiškė pacientams, sergantiems diferencijuota skyd liaukės karcinoma, palyginti su pacientais, tirtais inkstų ląstelių ar kepenų ląstelių karcinomų tyrimų metu.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai kepenų ląstelių karcinoma (3 tyrimas) ir inkstų ląstelių karcinoma (1 tyrimas) sergantiems pacientams

Pastebėtas labai dažnas lipazės ir amilazės kiekio padidėjimas. 3-ojo arba 4-ojo laipsnio pagal CTCAE lipazės kiekio padidėjimas atsirado 11 % ir 9 % sorafenibu gydytų pacientų atitinkamai 1-ojo (inkstų ląstelių karcinoma) ir 3-ojo (kepenų ląstelių karcinoma) tyrimo metu, lyginant su 7 % ir 9 % placebo vartojusių pacientų. 3-ojo arba 4-ojo laipsnio pagal CTCAE amilazės kiekio padidėjimas atsirado 1 % ir 2 % sorafenibu gydytų pacientų atitinkamai 1-ojo ir 3-ojo tyrimo metu, lyginant su 3 % abiejose placebo vartojusių pacientų grupėse. 1-ojo tyrimo metu klinikinis pankreatitas pasireiškė 2 iš 451 sorafenibu gydytų pacientų (4-ojo laipsnio pagal CTCAE), 3-ojo – 1 iš 297 sorafenibu gydytų pacientų (2-ojo laipsnio pagal CTCAE) ir 1 iš 451 placebo vartojusių tiriamųjų (2-ojo laipsnio pagal CTCAE) 1-ojo tyrimo metu.

Labai dažnas reiškinys yra hipofosfatemija. Ji pasireiškė 45 % ir 35 % sorafenibu gydytų pacientų bei 12 % ir 11 % placebo vartojusių tiriamųjų 1-ojo ir 3-ojo tyrimo metu atitinkamai. 1-ojo tyrimo metu 3-ojo laipsnio pagal CTCAE hipofosfatemija (1–2 mg/dl) pasireiškė 13 % sorafenibu gydytų pacientų ir 3 % placebo vartojusių tiriamųjų, 3-ojo tyrimo metu – 11 % sorafenibu gydytų pacientų ir 2 % placebo vartojusių tiriamųjų. 4-ojo laipsnio pagal CTCAE hipofosfatemija (< 1 mg/ml) 1-jame tyrime nepasireiškė nei sorafenibo, nei placebo vartojusiems pacientams, 3-jame tyrime pasireiškė vienas atvejis placebo grupėje. Kokia su sorafenibo vartojimu susijusios hipofosfatemijos priežastis, nežinoma.

CTCAE 3-ojo arba 4-ojo laipsnio laboratoriniai pokyčiai buvo ≥ 5 % sorafenibu gydytų pacientų, tarp jų ir limfopenija ir neutropenija.

1-ojo ir 3-ojo tyrimų metu apie hipokalcemiją buvo pranešta atitinkamai 12 % ir 26,5 % sorafenibu gydytų pacientų, palyginti su 7,5% ir 14,8% placebo gavusių pacientų. Daugumoje pranešimų hipokalcemija buvo nedidelio laipsnio (1-ojo ir 2-ojo laipsnio pagal CTCAE). 1-ojo ir 3-ojo tyrimų metu 3-ojo laipsnio pagal CTCAE hipokalcemija (6,0-7,0 mg/dl) pasireiškė atitinkamai 1,1 % ir 1,8 % sorafenibu gydytų pacientų ir 0,2 % bei 1,1 % placebo grupės pacientų, o 4-ojo laipsnio pagal CTCAE hipokalcemija (< 6,0 mg/dl) pasireiškė 1,1 % ir 0,4 % sorafenibu gydytų pacientų ir 0,5 % bei 0 % placebo grupės pacientų. Su sorafenibu susijusi hipokalcemijos etiologija nežinoma.

1-ojo ir 3-ojo tyrimų metu sumažėjęs kalio kiekis buvo stebėtas 5,4 % ir 9,5 % sorafenibu gydytų pacientų, palyginti su atitinkamai 0,7 % ir 5,9 % placebo vartojusių pacientų. Dauguma hipokalemijos atvejų buvo nedidelio laipsnio (1-ojo laipsnio pagal CTCAE). Šiuose tyrimuose 3-ojo laipsnio pagal CTCAE hipokalemija pasireiškė 1,1 % ir 0,4 % sorafenibu gydytų pacientų ir 0,2 % ir 0,7 % placebo grupės pacientų. Apie 4-ojo laipsnio pagal CTCAE hipokalemiją pranešta nebuvo.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai DSK sergantiems pacientams (5 tyrimas)

Hipokalcemija nustatyta 35,7 % sorafenibu gydytų pacientų, palyginti su 11,0 % placebo vartojusių pacientų. Nustatyta hipokalcemija dažniausiai buvo mažo laipsnio. 3 laipsnio pagal CTCAE hipokalcemija pasireiškė 6,8 % sorafenibu gydytų pacientų ir 1,9 % pacientų placebo grupėje, 4 laipsnio pagal CTCAE hipokalcemija pasireiškė 3,4 % sorafenibu gydytų pacientų ir 1,0 % pacientų placebo grupėje.

Kiti kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai, nustatyti 5 tyrimo metu, parodyti 2 lentelėje.

2 lentelė. Gydomo metu atsiradę laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai, nustatyti DSK sergantiems pacientams (5 tyrimas) dvigubai koduotu laikotarpiu

Laboratorinis parametras, (% tirtų mėginių)	Sorafenibas N = 207			Placebas N = 209		
	Visi laipsniai*	3 laipsnis*	4 laipsnis*	Visi laipsniai*	3 laipsnis*	4 laipsnis*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai						
Anemija	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopenija	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenija	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Limfopenija	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai						
Hipokalemija	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemija**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai						
Padidėjęs bilirubino kiekis	8,7	0	0	4,8	0	0
Padidėjęs ALT aktyvumas	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Padidėjęs AST aktyvumas	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Tyrimai						
Padidėjęs amilazės aktyvumas	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Padidėjęs lipazės aktyvumas	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), 3.0 versija

** Su sorafenibu susijusios hipofosfatemijos etiologija nežinoma.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamąs reakcijas, naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinio sorafenibo perdozavimo gydymo nėra. Didžiausia klinikinių tyrimų metu tirta sorafenibo dozė buvo 800 mg, vartojama du kartus per parą. Tokios dozės sukelti nepageidaujami reiškiniai pirmiausiai buvo viduriavimas ir odos sutrikimai. Įtarus, kad perdozuota, sorafenibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti, jei reikia, palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas - L01XE05

Sorafenibas yra daugelio kinazių inhibitorius, kurio antiproliferacinės ir antiangiogeninės savybės įrodytos tyrimais *in vitro* ir *in vivo*.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Sorafenibas yra daugelio kinazių inhibitorius, mažinantis naviko ląstelių proliferaciją *in vitro*. Pelėms, kurių užkrūčio liauka pašalinta, preparatas slopina daugelio įsodintų heterogeninių žmogaus navikų augimą ir kartu mažina naviko angiogenezę. Sorafenibas slopina taikinių, esančių naviko ląstelėse (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT ir FLT-3) ir jo kraujagyslėse (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 ir PDGFR-β), aktyvumą. RAF kinazės yra serino/treonino kinazės, o c-KIT, FLT-3, VEGFR-3 ir PDGFR-β kinazės yra receptorių tirozinkinazės.

Klinikinis veiksmingumas

Sorafenibo klinikinis saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas pacientams, sergantiems kepenų ląstelių karcinoma, pacientams, sergantiems progresavusia inkstų ląstelių karcinoma, ir pacientams, sergantiems diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK).

Kepenų ląstelių karcinoma

3 tyrimas (tyrimas 100554) buvo III fazės, tarptautinis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, atliktas dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Jame dalyvavo 602 pacientai, sergantys kepenų ląstelių karcinoma. Nexavar ir placebo grupėse demografiniai duomenys ir ligos ypatybės pradiniam taške buvo panašūs atsižvelgiant į ECOG rodmenis (0-nis rodmuo: 54 % palyginti su 54 %; 1-as rodmuo: 38 % palyginti su 39 %; 2-as rodmuo: 8 % palyginti su 7 %), TNM stadijas (I stadija: < 1 % palyginti su < 1 %; II stadija: 10,4 % palyginti su 8,3 %; III stadija 37,8 % palyginti su 43,6 %; IV stadija: 50,8 % palyginti su 46,9 %) ir BCLC stadijas (B stadija: 18,1 % palyginti su 16,8 %; C stadija: 81,6 % palyginti su 83,2 %; D stadija: < 1 % palyginti su 0 %).

Tyrimas buvo sustabdytas, kai suplanuota preliminarini bendro išgyvenamumo analizė peržengė iš anksto nustatytą veiksmingumo ribą. Ši bendro išgyvenamumo analizė parodė statistiškai reikšmingą Nexavar pranašumą prieš placebo bendram išgyvenamumui (RS = 0,69, p = 0,00058, žr. 3 lentelę).

Apie pacientus, sergančius Child Pugh B klasės kepenų sutrikimu, šiame tyrime yra nedaug duomenų, tyrime dalyvavo tik vienas pacientas, sergantis Child Pugh C klasės kepenų sutrikimu.

3 lentelė: Kepenų ląstelių karcinomos 3 tyrimo (100554 tyrimas) veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	Nexavar (N = 299)	Placebas (N = 303)	P-vertė	RS (95 % PI)
Bendras išgyvenamumas [vidutinis, savaitės (95 % PI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Laikas iki ligos paūmėjimo (LLP) [vidutinis, savaitės (95 % PI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

PI = patikimumo intervalas, RS = rizikos santykis (Nexavar prieš placebo)

* statistiškai reikšminga, nes p-vertė buvo mažesnė nei iš anksto nustatyta O'Brien Fleming 0,0077 sustabdymo riba

** nepriklausoma rentgenologinė peržiūra

Antro III fazės, tarptautinio, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo, atlikto dvigubai aklu būdu (4 tyrimas, 11849), metu buvo įvertinta Nexavar klinikinė nauda 226 pacientams, sergantiems progresavusia kepenų ląstelių karcinoma. Šis Kinijoje, Korėjoje ir Taivane atliktas tyrimas patvirtino 3-jo tyrimo metu nustatytą palankų Nexavar naudą ir rizikos santykį (RS (bendras išgyvenamumas): 0,68, p = 0,01414).

Atsižvelgiant į iš anksto nustatytus stratifikacijos veiksnius (ECOG rodmenis, makroskopinės kraujagyslių invazijos ir (arba) naviko išplitimo už kepenų buvimą ar nebuvimą), 3-ojo ir 4-ojo

tyrimo metu Nexavar RS buvo nuolat palankesnis nei placebo. Žvalgomoji pogrupių analizė atskleidė, kad pacientams, kuriems atokių metastazių yra prieš pradėdant gydyti, gydymo poveikis yra mažiau ryškus.

Inkstų ląstelių karcinoma

Nexavar veiksmingumas ir saugumas, gydant progresavusią inkstų ląstelių karcinomą, buvo nustatinėjamas dviem toliau aprašytais klinikiniais tyrimais:

1 tyrimas (tyrimas 11213) buvo III fazės, daugiacentris, atsitiktinių imčių, atliktas dvigubai aklu būdu, poveikis lygintas su placebo sukeliamu. Jame dalyvavo 903 pacientai. Į tyrimą buvo įtraukti tik tie pacientai, kuriems buvo aiški inkstų ląstelių karcinoma ir kurie pagal MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) buvo mažos arba vidutinės rizikos grupės. Svarbiausia vertinamoji baigtis buvo bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumo, ligai neprogresuojant, trukmė (angl. PFS). Maždaug pusės pacientų būklė pagal ECOG rodmenis buvo „0“ ir pusė tiriamųjų pagal MSKCC buvo mažos rizikos grupės.

Poveikis PFS buvo nustatinėtas atsižvelgiant į aklu būdu atliktą nepriklausomą rentgenologinę peržiūrą, naudojant RECIST kriterijus. Į PFS analizę buvo įtraukti 769 pacientai po 342 reiškinio atvejo. Nexavar gydytų pacientų vidutinis PFS buvo 167 paros, placebo vartojusių tiriamųjų – 84 paros (RS = 0,44; 95 % PI: 0,35 – 0,55; $p < 0,000001$). Amžius, MSKCC prognozės grupė, EKOg duomenys ir ankstesnė terapija gydomajam poveikiui įtakos nedarė.

Į preliminarinę bendro išgyvenamumo analizę (antra preliminarinė analizė) buvo įtraukti 907 tiriamieji po 367 mirties atvejo. Nominalinė šios analizės alfa reikšmė buvo 0,0094. Vidutinė Nexavar gydytų pacientų išgyvenamumo trukmė buvo 19,3 mėn., placebo vartojusių tiriamųjų – 15,9 mėn. (RS = 0,77; 95 % PI: 0,63-0,95; $p = 0,015$). Analizės metu maždaug 200 pacientų gydymas placebo buvo pakeistas sorafenibu.

2 tyrimas buvo II fazės, baigiamasis. Jame dalyvavo pacientai, kuriems buvo metastazinis navikas, įskaitant inkstų ląstelių karcinomą. Pacientai, kurių liga gydant Nexavar buvo stabili, atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo toliau gydomi Nexavar, kitos – placebo. Nexavar gydomų pacientų, kuriems buvo inkstų ląstelių karcinoma, PFS buvo reikšmingai ilgesnė (163 paros) negu vartojusių placebo (41 para) ($p = 0,0001$; RS = 0,29).

Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK)

5 tyrimas (tyrimas 14295) buvo III fazės, tarptautinis, daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 417 pacientų, sergančių vietiškai pažengusia ar metastazavusia DSK, atsparia radioaktyviajam jodui. Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas neprogresuojant ligai (INL), vertinant pagal koduotą nepriklausomą radiologinį tyrimą taikant RECIST kriterijus. Tarp antrinių vertinamųjų baigčių buvo bendras išgyvenamumas (BI), naviko atsako dažnis ir atsako trukmė. Po progresavimo pacientams buvo leidžiama vartoti Nexavar atviro (neužkoduoto) tyrimo principu.

Pacientai dalyvavo tyrime, jeigu per 14 mėnesių nuo jų įtraukimo į tyrimą liga progresavo ir jie sirgo DSK, atsparia radioaktyviajam jodui (RAJ). Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK), atspari RAJ, buvo apibrėžiama kaip pakitimas, kuris neabsorbuoja jodo atliekant RAJ skenavimą arba skiriant kumuliacinio RAJ $\geq 22,2$ GBq, arba kuris progresavo po gydymo RAJ per 16 mėnesių nuo įtraukimo į tyrimą arba po dviejų gydymo RAJ kursų, taikytų su 16 mėnesių pertrauka.

Pradinės demografinės ir pacientų charakteristikos abiejose gydymo grupėse buvo gerai subalansuotos. Metastazių plaučiuose buvo 86 %, limfmazgiuose – 51 % ir kauluose – 27 % pacientų. Prieš įtraukimą į tyrimą bendrojo skirto radioaktyviojo jodo aktyvumo mediana buvo maždaug 14,8 GBq. Daugumai pacientų buvo papilinė karcinoma (56,8 %), kitiems nustatyta folikulinė (25,4 %) ir silpnai diferencijuota karcinoma (9,6 %).

INL laiko mediana buvo 10,8 mėnesio Nexavar grupėje, palyginti su 5,8 mėnesio placebo grupėje (RS = 0,587; 95 % patikimumo intervalas (PI): 0,454, 0,758; vienas pusė p-vertė < 0,0001).

Nexavar poveikis INL buvo vienodas nepriklausomai nuo geografinio regiono, vyresnio ar jaunesnio nei 60 metų amžiaus, lyties, histologinio potipio ir kaulų metastazių buvimo ar nebuvimo.

Praėjus 9 mėnesiams po galutinei INL analizei reikalingų duomenų registravimo nutraukimo, vertinant bendrą išgyvenamumą, statistiškai reikšmingo bendro išgyvenamumo skirtumo tarp gydymo grupių nenustatyta (RS buvo 0,884; 95 % PI: 0,633, 1,236, vienas pusė p-vertė 0,236). BI mediana sorafenibo grupėje nepasiekta, o placebo grupėje ji buvo 36,5 mėnesio. Šimtas penkiasdešimt septyni (75 %) pacientai, atsitiktinių imčių būdu gavę placebo, ir 61 (30 %) pacientas, atsitiktinių imčių būdu gavęs sorafenibą, vartojo sorafenibą atviro (neužkoduoto) tyrimo principu.

Nexavar vartojusių pacientų gydymo trukmės mediana dvigubai koduotu laikotarpiu buvo 46 savaitės (ribos: 0,3-135), placebo vartojusių pacientų – 28 savaitės (ribos: 1,7–132).

Visiško atsako (VA) pagal RECIST kriterijus nenustatyta. Bendras atsako dažnis (VA + dalinis atsakas (DA) vieno nepriklausomo radiologinio įvertinimo metu buvo didesnis Nexavar grupėje (24 pacientai, 12,2 %) nei placebo grupėje (1 pacientas, 0,5 %), vienas pusė p-vertė < 0,0001. Nexavar gydytiems pacientams, kuriems pasireiškė DA, atsako trukmės mediana buvo 309 paros (95 % PI: 226,505 paros).

Retrospektyvinė pogrupių analizė pagal didžiausią navikų dydį parodė, kad pacientams, kurių didžiausias navikų dydis buvo 1,5 cm arba didesnis, vertinant gydymo poveikį INL, sorafenibas buvo pranašesnis už placebo (SR 0,54 (95 % PI: 0,41-0,71)), o pacientams, kurių didžiausias navikų dydis buvo mažesnis nei 1,5 cm nustatytas skaičiumi mažesnis poveikis (SR 0,87 (95 % PI: 0,40-1,89)).

Retrospektyvinė pogrupių analizė pagal tyrimo pradžioje nustatytus skydliaukės karcinomos simptomus parodė, kad ir simptominiams, ir besimptominiams pacientams, vertinant gydymo poveikį INL, sorafenibas buvo pranašesnis už placebo. Pacientams, kuriems tyrimo pradžioje pasireiškė simptomų, išgyvenamumo neprogresuojant ligai SR buvo 0,39 (95 % PI: 0,21-0,72), o pacientams, kuriems tyrimo pradžioje simptomų nebuvo – 0,60 (95 % PI: 0,45-0,81).

QT intervalo pailgėjimas

Klinikinio farmakologinio tyrimo metu 31 pacientui buvo registruojami QT/QTc matavimai prieš pradėdant gydymą ir po gydymo. Po vieno 28 dienų gydymo ciklo, esant didžiausiai sorafenibo koncentracijai, QTcB pailgėjo 4 ± 19 ms, o QTcF – 9 ± 18 ms, lyginant su placebo prieš pradėdant gydymą. Nei vienam pacientui QTcB arba QTcF nebuvo > 500 ms, po gydymo stebint EKG (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant inkstų ir inkstų geldelių karcinomą (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, šviesių ląstelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų meduliarinę karcinomą ir rabdoidinį inkstų naviką) bei kepenų ir intrahepatinę tulžies latakų karcinomą (išskyrus hepatoblastomą) ir diferencijuotą skydliaukės karcinomą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija ir pasiskirstymas

Išgertų Nexavar tablečių, palyginti su geriamuoju tirpalu, vidutinis santykinis biologinis prieinamumas yra 38-49 %. Absoliutus biologinis prieinamumas nežinomas. Sorafenibo išgėrus, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda maždaug po 3 val. Išgerto valgant riebų maistą sorafenibo absorbuojama 30 % mažiau, negu išgerto nevalgus.

Vartojant daugiau negu po 400 mg 2 kartus per parą sorafenibo, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) ir AUC didėja mažiau negu proporcingai dozės dydžiui. *In vitro* prie žmogaus kraujo plazmos baltymų prisijungia 99,5 % sorafenibo.

7 paras vartojus kartotines Nexavar dozes, preparato organizme susikaupė 2,5-7 kartus daugiau negu po vienos dozės pavartojimo. Pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 7 gydymo paras, santykis tarp vidutinės didžiausios ir vidutinės mažiausios koncentracijos yra mažesnis negu 2.

Diferencijuotu skydliaukės vėžiu, inkstų ląstelių karcinoma ir kepenų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams, nusistovėjus pusiausvyros koncentracijai, buvo vertinama sorafenibo, vartojamo po 400 mg du kartus per parą, koncentracija. Didžiausia vidutinė koncentracija nustatyta diferencijuotu skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams (maždaug du kartus didesnė už nustatytą inkstų ląstelių karcinoma ir kepenų ląstelių karcinoma sergantiems pacientams), nors buvo didelis kintamumas visų tipų navikų grupėse. Padidėjusios koncentracijos diferencijuotu skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams priežastis nežinoma.

Biotransformacija ir eliminacija

Pusinės sorafenibo eliminacijos laikas yra 25-48 val. Sorafenibas metabolizuojamas daugiausiai kepenyse, oksidacinio metabolizmo, kurį vykdo CYP 3A4, ir gliukuroninimo, kurį vykdo UGT 1A9, būdu. Bakterijų gliukuronidazė virškinimo trakte gali suardyti sorafenibo junginius, sudarydama sąlygas nekonjuguotos veikliosios medžiagos reabsorbicijai. Kartu vartojamas neomicinas veikia šį procesą, sumažindamas vidutinį sorafenibo biologinį prieinamumą 54 %.

Kai koncentracija pusiausvyrinė, sorafenibas sudaro 70-85 % kraujo plazmoje cirkuliuojančių analičių. Identifikuoti 8 sorafenibo metabolitai, 5 jų rasti kraujo plazmoje. Svarbiausio metabolito, kurio būna kraujo plazmoje, t. y. piridino N-oksido, aktyvumas *in vitro* yra toks pat kaip sorafenibo. Kai koncentracija pusiausvyrinė, šis metabolitas sudaro 9-16 % kraujo plazmoje cirkuliuojančių analičių.

Išgėrus 100 mg sorafenibo tirpalo pavidalu, 96 % dozės išsiskyrė per 14 parų, 77 % jos išsiskyrė su išmatomis, 19 % – su šlapimu gliukuronidų metabolitų pavidalu. Nepakitęs sorafenibas, sudarantis 51 % dozės, išsiskyrė ne su šlapimu, bet su išmatomis. Tai rodo, kad nepakitusios veikliosios medžiagos išsiskyrimas su tulžimi gali prisidėti prie jo eliminacijos.

Farmakokinetika specialių grupių pacientų organizme

Demografinių duomenų analizė rodo, kad nuo amžiaus (ne daugiau kaip 65 metų), lyties ir kūno svorio preparato farmakokinetika nepriklauso.

Vaikų populiacija

Vaikų organizme sorafenibo farmakokinetika netirta.

Rasė

Kliniškai svarbių skirtumų farmakokinetikoje tarp baltaodžių ir azijiečių nėra.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Keturių I fazės klinikinių tyrimų metu pacientų, kuriems buvo lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme sorafenibo ekspozicija tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, buvo tokia pati kaip pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Klinikiniame farmakologiniame tyrime (viena 400 mg sorafenibo dozė) ryšio tarp sorafenibo ekspozicijos ir inkstų funkcijos pacientams su normalia inkstų funkcija, lengvu, vidutiniu arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu nenustatyta. Apie pacientus, kuriems reikia dializės, duomenų nėra.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientų, kuriems buvo kepenų ląstelių karcinoma ir lengvas arba vidutinio sunkumo (Child Pugh A arba B klasės) kepenų funkcijos sutrikimas, organizme medikamento ekspozicija buvo panaši į normalios kepenų funkcijos pacientams nustatytą ekspoziciją ir neperžengė jos ribų. Kepenų ląstelių karcinoma nesergančių pacientų, kuriems buvo Child Pugh A ir B klasių sutrikimai, sorafenibo farmakokinetika buvo panaši į sveikų savanorių. Apie ekspoziciją pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C klasė), organizme duomenų nėra. Sorafenibas eliminuojamas daugiausiai per kepenis, todėl minėtų pacientų organizme medikamento ekspozicija galėtų būti didesnė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinis sorafenibo saugumas nustatinėtas tyrimais su pelėmis, žiurkėmis, šunimis ir triušiais. Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų metu įvairiuose gyvūnų organuose pokyčių (degeneracija, regeneracija) atsirado nuo ekspozicijos, kuri yra mažesnė už numatomą klinikinę ekspoziciją (remiamasi AUC palyginimu).

Kartotines dozes vartojusių jaunų augančių šunų kaulams ir dantims poveikis pasireiškė nuo ekspozicijos, kuri yra mažesnė už klinikinę ekspoziciją. Pastebėti pokyčiai yra nereguliarus šlaunikaulio augimo plokštelės sutankėjimas, mažas kaulų čiulpų ląstelių kiekis ir kartu augimo plokštelės pokytis bei dentino sudėties pokytis. Suaugusiems šunims tokių pokyčių medikamentas nesukėlė.

Įprastinių genotoksinio poveikio tyrimų metu genotoksinių savybės pastebėtos: klastogeninio poveikio, kai yra metabolinė aktyvacija, tyrimų su žinduolių ląstelėmis (kininių žiurkėnų kiaušidžių) *in vitro* metu preparatas didino chromosomų aberaciją. *Ames* testo ir tyrimų *in vivo* su pelių mikrobranduoliais metu genotoksinio poveikio sorafenibas nedarė. Vienas tarpinis produktas, kurio atsiranda gamybos proceso metu ir kurio būna (< 0,15 %) galutinėje veiklojoje medžiagoje, bakterinių ląstelių tyrimų (*Ames* testas) *in vitro* metu darė mutageninį poveikį. Be to, sorafenibo serijoje, kuri buvo naudojama daugelio įprastinio genotoksinio poveikio tyrimų metu, buvo 0,34 % *PAPE*. Kancerogeninių sorafenibo tyrimų neatlikta.

Specifinių gyvūnų tyrimų, kurių metu būtų nustatinėtas sorafenibo poveikis vaisingumui, neatlikta. Vis dėlto nepageidaujamas poveikis vyrų ir moterų vaisingumui tikėtinas, kadangi kartotinių dozių poveikio tyrimų metu nuo ekspozicijos, kuri yra mažesnė už tikėtiną klinikinę (remiamasi AUC), atsirado pokyčių patelių ir patinų lyties organuose. Žiurkių patinams būdingi pokyčiai buvo sėklidžių, jų priedėlių, prostatos ir sėklinių pūslelių degeneracijos ir retardacijos požymiai, patelėms – centrinė geltonkūnio nekrozė ir kiaušidžių folikulų vystymosi stabdymas. Šunims atsirado sėklidžių kanalėlių degeneracija ir oligospermija.

Žiurkėms ir triušiams sorafenibo ekspozicija, mažesnė už klinikinę, darė embriotoksinį ir teratogeninį poveikį: sumažino patelės ir jos vaisiaus kūno svorį, padažnino vaisiaus rezorbciją, sukėlė išorės ir vidaus organų sklaidos trūkumą.

Pavojaus aplinkai vertinimo tyrimai parodė, kad sorafenibo tosilatas gali būti patvarus, biologiškai besikaupiantis ir toksiškas aplinkai. Pavojaus aplinkai vertinimo informacija pateikiama šio vaisto santraukoje plačiau visuomenei (EPAR) (žr. 6.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska
Mikrokristalinė celiuliozė
Hipromeliozė
Natrio laurilsulfatas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė
Makrogolis
Titano dioksidas (E 171)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Permatomos PP ir aliuminio lizdinės plokštelės.

Vienoje lizdinėje plokštelėje yra 28 plėvelė dengtos tabletės, vienoje dėžutėje – 4 lizdinės plokštelės (112 plėvelė dengtų tablečių).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Šis vaistinis preparatas gali turėti kenksmingą poveikį aplinkai. Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/06/342/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2006 m. liepos 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2011 m. liepos 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nexavar 200 mg plėvele dengtos tabletės
Sorafenibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 200 mg sorafenibo (tosilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

112 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/06/342/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Nexavar 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nexavar 200 mg tabletės
Sorafenib

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bayer (Logo)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pr
A
T
K
Pn
Š
S

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nexavar 200 mg plėvele dengtos tabletės Sorafenibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nexavar ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nexavar
3. Kaip vartoti Nexavar
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nexavar
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nexavar ir kam jis vartojamas

Nexavar gydomas kepenų vėžys (*kepenų ląstelių karcinoma*).

Nexavar taip pat gydomas progresuojantis inkstų vėžys (*progresuojanti inkstų ląstelių karcinoma*) tuo atveju, jeigu įprastiniai medikamentai ligos progresavimo nesustabdė.

Nexavar vartojamas skydliaukės vėžiui (*diferencijuotai skydliaukės karcinomai*) gydyti.

Nexavar yra vadinamasis daugelio kinazių inhibitorius. Jis lėtina vėžio ląstelių augimą ir stabdo jo aprūpinimą krauju, palaikančiu tokių ląstelių augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nexavar

Nexavar vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** sorafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Nexavar.

Specialių atsargumo priemonių reikia

- **Jeigu atsiranda odos sutrikimų.** Nexavar gali sukelti išbėrimą ir odos, ypač plaštakų ir pėdų, reakciją. Tokią reakciją paprastai gali pašalinti gydytojas. Jeigu jos nuslopinti nepavyksta, gydytojas gali liepti gydymą pertraukti arba visiškai nutraukti.
- **Jeigu didelis kraujospūdis.** Nexavar gali didinti kraujospūdį, todėl gydytojas paprastai jį seks, prireikus skirs kraujospūdį mažinančių vaistų.
- **Jeigu sergate cukriniu diabetu.** Cukriniu diabetu sergantiems pacientams reikia reguliariai tikrinti gliukozės kiekį kraujyje, kad būtų įvertinta, ar reikia koreguoti vaistų nuo diabeto dozę ir būtų galima iki minimumo sumažinti mažo cukraus kiekio kraujyje riziką.
- **Jeigu yra kraujavimo sutrikimų arba vartojate varfarino arba fenprokumono.** Vartojant Nexavar, galima didesnė kraujavimo rizika. Jeigu vartojate varfarino arba fenprokumono (jie skystina kraują, todėl saugo nuo kraujo krešulių atsiradimo), kraujavimo rizika gali būti didesnė.

- **Jeigu atsiranda krūtinės skausmas arba širdies sutrikimų.** Gydytojas gali liepti medikamento vartojimą pertraukti arba visiškai nutraukti.
- **Jeigu yra širdies sutrikimas,** pvz., nenormalus elektrinis signalas, vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“.
- **Jeigu bus atliekama arba neseniai buvo atlikta operacija.** Nexavar gali daryti įtaką žaizdų gijimui. Prieš operaciją Nexavar vartojimą gydytojas paprastai Jums lieps nutraukti. Kada gydymą šiuo preparatu bus galima atnaujinti, pasakys gydytojas.
- **Jeigu Jūs gydomas irinotekanu arba docetakseliu,** kurie irgi yra vaistai nuo vėžio. Nexavar gali stiprinti šių medikamentų poveikį, ypač šalutinių.
- **Jeigu vartojate neomiciną ar kitus antibiotikus.** Nexavar poveikis gali būti sumažėjęs.
- **Jeigu yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.** Tokiu atveju gali pasireikšti sunkesnis šalutinis Nexavar poveikis.
- **Jeigu yra inkstų funkcijos sutrikimas.** Jūsų gydytojas tirs Jūsų skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą.
- **Jeigu Jūs vaisingo amžiaus.** Nexavar gali mažinti vyrų ir moterų vaisingumą. Jeigu dėl to pradėtumėte nerimauti, pasikalbėkite su gydytoju.
- Gydymo metu gali atsirasti **skylės žarnų sienelėje** (virškinimo trakto prakiurimas) (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Tokiu atveju gydytojas nutrauks gydymą.
- **Jeigu sergate skydliaukės vėžiu,** gydytojas stebės kalcio ir skydliaukės hormonų kiekį kraujyje.

Jeigu kuri nors iš minėtų būklių yra, pasakykite gydytojui. Gali prireikti tokią būklę gydyti, be to, gydytojas gali nuspręsti keisti dozę arba Nexavar vartojimą visiškai nutraukti (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams Nexavar dar neištirtas.

Kiti vaistai ir Nexavar

Kai kurie vaistai, vartojami kartu su Nexavar, gali daryti įtaką vienas kito poveikiui. Jeigu vartojate ar neseniai vartojote šiame sąraše esančių arba kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- rifampicino, neomicino ar kitų vaistų injekcijoms gydyti (**antibiotikų**);
- paprastųjų jonažolių preparatų (vaistų nuo **depresijos**);
- fenitoino, karbamazepino ar fenobarbitalio (preparatų nuo **epilepsijos** ar kitokios būklės);
- **kortikosteroido** deksametazono (medikamento nuo įvairių sutrikimų);
- antikoagulantų varfarino arba fenprokumono (vaistų, saugančių **nuo kraujo krešulių atsiradimo**);
- doksorubicino, kapecitabino, docetakselio, paklitakselio ir irinotekano (**preparatų nuo vėžio**);
- digoksino (vaisto nuo lengvo arba vidutinio sunkumo širdies veiklos nepakankamumo).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vartodama Nexavar turite saugotis, kad nepastotumėte. Jeigu gydymo metu pastojimo galimybė yra, naudokitės tinkamu kontracepcijos būdu. Jeigu vis dėlto taptumėte nėščia, nedelsdama kreipkitės į gydytoją, kadangi jis turės spręsti, ar galite gydymą tęsti.

Gydymo Nexavar metu kūdikio žindyti negalima, kadangi vaistas gali trikdyti kūdikio augimą ir vystymąsi.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kad Nexavar galėtų trikdyti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus, duomenų nėra.

Nexavar sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Nexavar

Rekomenduojama Nexavar dozė suaugusiesiems yra dvi 200 mg tabletės, geriamos 2 kartus per parą.

Tai atitinka 800 mg arba keturias tabletes per parą.

Nexavar tabletes reikia nuryti užsigeriant stikline vandens, nevalgius arba valgant neriebių ar vidutinio riebumo maistą. Valgant riebių maistą, šio vaisto gerti negalima, kadangi jo veiksmingumas gali būti mažesnis. Numatę valgyti riebių maistą, Nexavar tabletes gerkite likus 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po jo.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiekvieną dieną svarbu vartoti šį vaistą maždaug tokiu pačiu laiku, kadangi tokiu atveju kraujyje būna pastovus vaisto kiekis.

Šiuo vaistu paprastai gydoma tol, kol jis duoda klinikinės naudos ir nesukelia nepriimtino šalutinio poveikio.

Ką daryti pavartojus per didelę Nexavar dozę?

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu išgersite (arba kas nors kitas išgers) didesnę dozę, negu gydytojo skirta. Išgėrus per daug Nexavar, yra didesnė šalutinio poveikio, net sunkesnio, ypač viduriavimo ir odos reakcijos, tikimybė. Tokiu atveju gydytojas gali liepti nutraukti šio vaisto vartojimą.

Pamiršus pavartoti Nexavar

Praleidę dozę, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, tačiau tuo atveju, jeigu bus beveik atėjęs kitos dozės vartojimo laikas, pamirštosios negerkite, o toliau vaisto vartokite įprastine tvarka.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Be to, šis vaistas gali daryti įtaką kai kurių kraujo tyrimų duomenims.

Labai dažnas:

gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių

- viduriavimas,
- pykinimas,
- silpnumas arba nuovargis,
- skausmas, įskaitant burnos, pilvo, galvos, kaulų ir naviko skausmą,
- plaukų slinkimas (*alopecija*),
- delnų ar padų paraudimas arba skausmingumas (*plaštakų ir pėdų odos reakcija*),
- niežėjimas arba išbėrimas,
- vėmimas,
- kraujavimas (*hemoragija*), įskaitant kraujavimą smegenyse, žarnų sienelės ir kvėpavimo organų kraujavimą,
- didelis kraujospūdis arba kraujospūdžio padidėjimas (*hipertenzija*),
- infekcijos,

- apetito netekimas (*anoreksija*),
- vidurių užkietėjimas,
- sąnarių skausmas (*artralgija*),
- karščiavimas,
- kūno svorio mažėjimas,
- sausa oda.

Dažnas:

gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių

- į gripą panaši liga,
- nevirškinimas (*dispepsija*),
- rijimo pasunkėjimas (*disfagija*),
- burnos džiūvimas arba uždegimas, liežuvio skausmas (*stomatitas ir gleivinės uždegimas*),
- mažas kalcio kiekis kraujyje (*hipokalcemija*),
- mažas kalio kiekis kraujyje (*hipokalemija*),
- mažas cukraus kiekis kraujyje (*hipoglikemija*),
- raumenų skausmas (*mialgija*),
- jutimų sutrikimas rankų ir kojų pirštuose, įskaitant dilgčiojimą ir nutirpimą (*periferinė sensorinė neuropatija*),
- depresija,
- erekcijos sutrikimas (*impotencija*),
- pakitęs balsas (*disfonija*),
- spuogai,
- odos sausmė, uždegimas, žvynuotumas ir lupimasis (*dermatitas, odos deskvamacija*),
- širdies nepakankamumas,
- širdies priepuolis (*miokardo infarktas*) arba krūtinės skausmas,
- spengimas ausyse,
- inkstų nepakankamumas,
- nenormaliai didelis baltymo kiekis šlapime (*proteinurija*),
- bendras silpnumas arba jėgų netekimas (*astenija*),
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*leukopenija ir neutropenija*),
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*),
- mažas trombocitų kiekis kraujyje (*trombocitopenija*),
- infekcinis plaukų maišelių uždegimas (*folikulitas*),
- per mažas skydliaukės aktyvumas (*hipotirodizmas*),
- mažas natrio kiekis kraujyje (*hiponatremija*),
- sutrikęs skonio pojūtis (*disgeuzija*),
- veido ir dažnai kitų odos sričių paraudimas (*raudonis*),
- sekreto tekėjimas iš nosies (*rinorėja*),
- rėmuo (*gastroezofaginio reflukso liga*),
- odos vėžys (*keratoakantoma/odos raginių ląstelių karcinoma*),
- išorinio odos sluoksnio sustorėjimas (*hiperkeratozė*),
- staigus, nevalingas raumenų susitraukimas (*raumenų spazmai*).

Nedažnas:

gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių

- skrandžio gleivinės uždegimas (*gastritas*),
- pilvo skausmas, sukeltas kasos uždegimo (*pankreatito*), tulžies pūslės ir/ar tulžies latakų uždegimas,
- odos ar akių pageltimas (*gelta*), sukeltas didelio tulžies pigmentų kiekio kraujyje (*hiperbilirubinemijos*),
- alerginio tipo reakcijos, įskaitant odos išbėrimą ir dilgėlinę,
- dehidracija,
- krūtų padidėjimas (*ginekomastija*),
- kvėpavimo pasunkėjimas (*plaučių liga*),
- egzema,
- per didelis skydliaukės aktyvumas (*hipertirodizmas*),

- dauginis odos išbėrimas (*daugiaformė eritema*),
- nenormaliai didelis kraujospūdis,
- skylės žarnų sienelėje (*virškinimo trakto prakiurimas*),
- grįžtamas užpakalinės smegenų dalies sutinimas, kuris gali būti susijęs su galvos skausmu, sąmonės pokyčiu, priepuoliais ir regos pažeidimo simptomais, įskaitant apakimą (*grįžtama užpakalinė leukoencefalopatija*),
- staigi, sunki alerginė reakcija (*anafilaksinė reakcija*).

Retas:

gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1000 žmonių

- alerginė reakcija su odos patinimu (pvz., veido, liežuvio), dėl kurio gali atsirasti kvėpavimo ar rijimo sunkumų (*angioneurozinė edema*),
- sutrikęs širdies ritmas (*QT pailgėjimas*),
- kepenų uždegimas, kuris gali sukelti pykinimą, vėmimą, pilvo skausmą ir geltą (*vaistų sukeltas hepatitas*),
- į nudegimą nuo saulės panašus išbėrimas, kuris gali pasireikšti anksčiau spindulinės terapijos paveiktoje odoje ir būti sunkus (*spinduliavimo sukeltas dermatitas*),
- sunkios odos ir (ar) gleivinių reakcijos, kurių metu gali atsirasti skausmingos pūslės ir karščiavimas, įskaitant didelės apimties odos lupimąsi (*Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė*),
- nenormalus raumenų irimas, kuris gali sukelti inkstų sutrikimų (*rabdomiolizė*),
- inkstų pažeidimas, dėl kurio jie išskiria didelį baltymo kiekį (*nefrozinis sindromas*),
- odos kraujagyslių uždegimas, kuris gali sukelti išbėrimą (*leukocitoklastinis vaskulitas*).

Dažnis nežinomas:

dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis

- sutrikusi smegenų funkcija, kuri gali būti susijusi pvz., su mieguistumu, elgesio pokyčiais ar sumišimu (*encefalopatija*).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nexavar

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės po EXP nurodytam **tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima**. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šį vaistą laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nexavar sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra sorafenibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg sorafenibo (tosilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos:
Tabletės šerdis: kroskarmeliozės natrio druska, mikrokristalinė celiuliozė, hipromeliozė, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas.
Tabletės plėvelė: hipromeliozė, makrogolis, titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172).

Nexavar išvaizda ir kiekis pakuotėje

Nexavar 200 mg plėvele dengtos tabletės yra raudonos ir apvalios, vienoje jų pusėje yra kryžmai įspaustas žodis „Bayer“, kitoje – skaičius „200“.

Vienoje kalendorinėje pakuotėje yra 112 tablečių: 4 permatomos lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra 28 tabletės.

Registruotojas

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vokietija

Gamintojas

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vokietija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros (EMA) tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.