

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nexavar 200 mg apvalkotās tabletes

## **2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Viena apvalkotā tablete satur 200 mg sorafeniba (sorafenib) (tosilāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## **3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete (tabletes).

Sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar Bayer krusta iespaidumu vienā pusē un "200" otrā pusē.

## **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

#### Hepatocelulārā karcinoma

Nexavar ir paredzēts hepatocelulārās karcinomas ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktā).

#### Nieru šūnu karcinoma

Nexavar ir paredzēts, lai ārstētu pacientus ar progresējošu nieru šūnu karcinomu, kuriem bija neveiksmīga iepriekšēja alfa interferonu vai interleikīnu-2 saturoša terapija vai kuri tiek uzskatīti par nepiemērotiem šādai terapijai.

#### Diferencēta vairogdziedzera karcinoma

Nexavar ir paredzēts, lai ārstētu pacientus ar progresējošu, lokāli izplatītu vai metastātisku diferencētu (papilāru/folikulāru/Hirtla šūnu) vairogdziedzera karcinomu, kas ir refraktāra pret radioaktīvā joda terapiju.

### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ar Nexavar jāuzrauga pretvēža līdzekļu lietošanā pieredzējušam ārstam.

#### Devas

Ieteicamā Nexavar deva pieaugušajiem ir 400 mg sorafeniba (divas 200 mg tabletes ) divreiz dienā (atbilst 800 mg kopējai dienas devai).

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr tiek novērota klīniskā iedarbība vai līdz rodas nepieņemama toksiska iedarbība.

## Devas pielāgošana

Iespējamo nevēlamo blakusparādību novēršanai var būt nepieciešams īslaicīgi pārtraukt sorafeniba terapiju vai samazināt devu.

Ja hepatocelulāras karcinomas (*hepatocellular carcinoma* - HCC) un progresējošas nieru šūnu karcinomas (*renal cell carcinoma* - RCC) ārstēšanas laikā ir jāsamazina Nexavar deva, tā jāsamazina līdz divām 200 mg sorafeniba tabletēm vienreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Ja diferencētas vairogdziedzera karcinomas (*differentiated thyroid carcinoma* - DTC) ārstēšanas laikā ir jāsamazina Nexavar deva, tā jāsamazina līdz 600 mg sorafeniba dienā, lietojot dalītās devās (divas 200 mg tabletes un viena 200 mg tablete ar divpadsmit stundu intervālu).

Ja nepieciešama papildus Nexavar devas samazināšana, to var samazināt līdz 400 mg sorafeniba dienā, lietojot dalītās devās (divas 200 mg tabletes ar divpadsmit stundu intervālu), un, ja nepieciešama tālāka samazināšana, tad var samazināt līdz vienai 200 mg tabletei vienreiz dienā. Pēc nehematoloģisku nevēlamo blakusparādību uzlabošanās, Nexavar devu var palielināt.

### *Pediātriskā populācija*

Nexavar drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā <18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### *Gados vecāku cilvēku populācija*

Gados vecākiem pacientiem (pacientiem vecākiem par 65 gadiem) deva nav jāpielāgo.

### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav datu par pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze (skatīt 5.2. apakšpunktā).

Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumu risku ieteicama šķidruma līdzsvara un elektrolītu kontrole.

### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar *Child Pugh A* vai *B* grupas (viegliem vai vidēji smagiem) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Nav datu par pacientiem ar *Child Pugh C* grupas (smagiem) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktā).

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Sorafenibu ieteicams lietot bez ēdiena vai liesas vai mēreni treknas maltītes laikā. Ja pacients paredzējis treknu maltīti, sorafeniba tabletes lietojamas vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas. Tabletes jānorij, uzdzerot glāzi ūdens.

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Dermatoloģiskā toksicitāte

Plaukstu un pēdu ādas reakcija (palmāri plantāra eritrodizestēzija) un izsitumi ir biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības sorafeniba lietošanas gadījumā. Parasti izsitumi un plaukstu un pēdu ādas reakcija ir 1. un 2. pakāpes pēc vispārējiem toksicitātes kritērijiem (*CTC- Common Toxicity Criteria*) un parasti rodas pirmajās sešās sorafeniba terapijas nedēļās. Toksisko dermatoloģisko reakciju iespējamā ārstēšana var ietvert vietēju terapiju simptomu mazināšanai, ārstēšanas pārtraukšanu uz laiku un/vai sorafeniba devas pielāgošanu, vai, smagu un nepārejošu traucējumu gadījumā, arī pilnīgu sorafeniba lietošanas pārtraukšanu (skatīt 4.8. apakšpunktā).

##### Hipertensija

Ar sorafenibu ārstētiem pacientiem biežāk novērota arteriālas hipertensijas rašanās. Hipertensija parasti bija viegla vai vidēji smaga, radās ārstēšanas sākumā un pakļāvās terapijai ar standarta antihipertensīvajiem līdzekļiem. Regulāri ir jāpārbauda asinsspiediens un, ja nepieciešams, jāārstē atbilstoši standarta medicīniskajai praksei. Smagas vai persistējošas hipertensijas gadījumā, kā arī ja rodas hipertensīvā krīze par spīti antihipertensīvās terapijas sākšanai, jāapsver pilnīga sorafeniba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktā).

##### Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms uzsākt Nexavar lietošanu, šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

##### Hipoglikēmija

Sorafeniba terapijas laikā ziņots par glikozes līmeņa pazemināšanos, kas dažos gadījumos ir klīniski simptomātiska un nepieciešama hospitalizācija samaņas zuduma dēļ. Simptomātiskas hipoglikēmijas gadījumā sorafeniba lietošana īslaicīgi ir jāpārtrauc. Glikozes līmenis asinīs diabēta pacientiem regulāri jāpārbauda, lai novērtētu, vai ir jākorrigē pret diabēta zāļu deva.

##### Asinošana

Pēc sorafeniba nozīmēšanas iespējams paaugstināts asiņošanas risks. Ja asiņošanas gadījumā nepieciešama medicīniska iejaukšanās, ieteicams apsvērt pilnīgu sorafeniba lietošanas pārtraukšanu (skatīt 4.8. apakšpunktā).

##### Sirds išēmija un/vai infarkts

Randomizētā, placebo kontrolētā, dubultmaskētā pētījumā (1. pētījums, skatīt 5.1. apakšpunktā) sorafeniba grupā bija lielāka neatliekami ārstējama sirds išēmijas/infarkta gadījumu sastopamība (4,9 %) nekā placebo grupā (0,4 %). 3. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktā), ar sorafenibu ārstētiem pacientiem neatliekami ārstējama sirds išēmijas/infarkta gadījumu sastopamība bija 2,7 %, salīdzinot ar 1,3 % placebo grupā. Pacienti ar nestabilu koronāro artēriju slimību vai nesen pārciestu miokarda infarktu šajos pētījumos netika iekļauti. Pacientiem, kuriem rodas sirds išēmija un/vai infarkts, jāapsver īslaicīga vai pilnīga sorafeniba lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktā).

##### QT intervāla pagarināšanās

Ir zināms, ka sorafenibs pagarina QT/QTc intervālu (skatīt 5.1. apakšpunktā), kas var izraisīt paaugstinātu ventrikulāras aritmijas risku. Sorafenibs jālieto ar piesardzību pacientiem, kuriem ir vai var attīstīties pagarināts QTc intervāls, piemēram, pacientiem ar iedzimtu garā QT intervāla sindromu, pacientiem, kuri ārstēti ar lielu kumulatīvu antraciklīnu devu, pacientiem, kuri saņem noteiktas pretaritmijas zāles vai citus līdzekļus, kas var izraisīt QT pagarināšanos, kā arī pacientiem

ar traucētu elektrolītu līdzsvaru, piemēram, hipokaliēmiju, hipokalciēmiju, hipomagniēmiju. Ja šādi pacienti tiek ārstēti ar sorafenibu, terapijas laikā jāapsver regulāra elektrokardiogrammas un elektrolītu (magnija, kālija, kalcija) pārbaude.

#### Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Kuņģa-zarnu trakta perforācija notiek retāk un ir ziņota mazāk kā 1% pacientu, kas lieto sorafenibu. Dažos gadījumos tas nebija saistīts ar esošu audzēju vēdera dobumā. Sorafeniba terapija jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktā).

#### Aknu darbības traucējumi

Nav datu par pacientiem, kuriem ir *Child Pugh C* grupas (smagi) aknu darbības traucējumi. Sorafenibs tiek izvadīts pārsvarā caur aknām, tāpēc pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var pastiprināties kopējā iedarbība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

#### Vienlaicīga varfarīna lietošana

Dažiem pacientiem, kuri lietoja varfarīnu sorafeniba terapijas laikā, ziņots par retiemi asiņošanas gadījumiem vai starptautiskā standartizētā koeficienta (*International Normalized Ratio, INR*) paaugstināšanos. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto varfarīnu vai fenprokumonu, regulāri jāpārbauda, vai nemainās protrombīna laiks, INR, vai nav klīnisku asiņošanas gadījumu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktā).

#### Brūču dzīšanas sarežģījumi

Nav veikti oficiāli pētījumi par sorafeniba ietekmi uz brūču dzīšanu. Piesardzības dēļ pacientiem, kuriem tiek veikta plaša ķirurģiska operācija, ieteicams uz laiku pārtraukt sorafeniba terapiju. Klīniskā pieredze par ārstēšanas atsākšanu pēc lielas ķirurģiskas operācijas ir ierobežota. Tāpēc lēmumam par sorafeniba terapijas atsākšanu pēc lielas ķirurģiskas operācijas jāpamatojas uz klīnisku brūces dzīšanas novērtējumu.

#### Gados vecāku cilvēku populācija

Ziņots par nieru mazspējas gadījumiem. Jāapsver nieru darbības novērošana.

#### Zāļu-zāļu mijiedarbība

Ieteicams ievērot piesardzību, nozīmējot sorafenibu ar savienojumiem, ko metabolizē/eliminē pārsvarā UGT1A1 (piemēram, ar irinotekānu) vai UGT1A9 ceļā, (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Lietojot sorafenibu vienlaicīgi ar docetakselu, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.5. apakšpunktā).

Vienlaicīga neomicīna vai citu antibiotiku lietošana, kas izraisa nozīmīgas kuņģa-zarnu trakta mikrofloras izmaiņas, var samazināt sorafeniba biopieejamību (skatīt 4.5. apakšpunktā). Sorafeniba plazmas koncentrācijas samazināšanās risks jāņem vērā pirms antibiotiku kursa uzsākšanas.

Ziņots par augstāku mirstību pacientiem ar plakanšūnu plaušu vēzi, kas ārstēti ar sorafenibu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju. Divos randomizētos pētījumos pacientiem ar nesīkšūnu plaušu vēzi pacientu apakšgrupā ar plakanšūnu vēzi, kuri ārstēti ar sorafenibu papildus paklitakselam/karboplatīnam, kopējās dzīvildzes riska attiecība (HR – *hazard ratio*) bija 1,81 (95% TI 1,19; 2,74) un papildus gemcitabīnam/cisplatīnam 1,22 (95% TI 0,82; 1,80). Neviens no nāves iemesliem nebija dominējošs, bet plaušu mazspēja, asiņošanas un infekciozas nevēlamas blakusparādības tika biežāk novērotas pacientiem, kuri saņēma sorafenibu papildus platīnu saturošajai ķīmijterapijai.

Slimībai specifiski brīdinājumi

#### Diferencēts vairogdziedzera vēzis (DTC)

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārstiem ieteicams rūpīgi izvērtēt katra individuālā pacienta prognozi, novērtējot maksimālā bojājuma izmēru (skatīt 5.1. apakšpunktā), slimības simptomus (skatīt 5.1. apakšpunktā) un progresēšanas ātrumu.

Iespējamo nevēlamo blakusparādību novēršanai var būt nepieciešams īslaicīgi pārtraukt sorafeniba terapiju vai samazināt devu. 5. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktā) jau pirmā sorafeniba terapijas cikla laikā 37% pacientu pārtrauca zāļu lietošanu un 35% samazināja devu.

Nevēlamo blakusparādību novēršanā devas samazināšana bija tikai daļēji efektīva. Šī iemesla dēļ ieteicams veikt atkārtotu iespējamā ieguvuma un riska izvērtēšanu, ņemot vērā pretaudzēja aktivitāti un panesamību.

#### Asiņošana DTC gadījumā

Iespējamā asiņošanas riska dēļ nepieciešams pielietot lokalizētu terapiju trahejas, bronhu un barības vada infiltrācijas ārstēšanai pirms sorafeniba lietošanas pacientiem ar DTC.

#### Hipokalciēmija DTC gadījumā

Lietojot sorafenibu pacientiem ar DTC, ieteicams veikt rūpīgu kalcija līmeņa monitorēšanu asinīs. Klīniskajos pētījumos pacientiem ar DTC, it sevišķi, ja anamnēzē bija hipoparatiroidoze, hipokalciēmiju novēroja biežāk un smagākā formā, salīdzinot ar pacientiem ar nieru šūnu vai hepatocelulāro karcinomu. Pacientiem ar DTC, kuri lietoja sorafenibu, 3. un 4. pakāpes hipokalciēmiju novēroja attiecīgi 6,8% un 3,4% (skatīt 4.8. apakšpunktā). Smagi izteiktu hipokalciēmiju ir jāārstē, lai novērstu tādas komplikācijas kā QT intervāla pagarināšanās vai *torsade de pointes* (skatīt apakšpunktā par QT intervāla pagarināšanos).

#### TSH supresija DTC gadījumā

5. pētījumā (skatīt 5.1. apakšpunktā) pacientiem pēc sorafeniba lietošanas novēroja TSH līmeņa paaugstināšanos virs 0,5 mV/l. Lietojot sorafenibu pacientiem ar DTC, ieteicams veikt rūpīgu TSH līmeņa monitorēšanu.

#### Nieru šūnu karcinoma

Augsta riska grupas pacienti, atbilstoši MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) prognostiskai grupai, netika iekļauti nieru šūnu karcinomas III fāzes klīniskā pētījumā (skatīt 1. pētījumu 5.1. apakšpunktā), un šiem pacientiem netika izvērtēta ieguvuma un riska attiecība.

#### Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, pēc būtības tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Metabolo enzīmu induktori

Rifampicīna lietošana 5 dienas pirms sorafeniba vienreizējas devas lietošanas samazina sorafeniba AUC vidēji par 37 %. Citi CYP3A4 aktivitātes un/vai glikuronidācijas induktori (piemēram, *Hypericum perforatum*, ko pazīst arī ar nosaukumu divšķautņu asinszāle, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un deksametazons) arī var pastiprināt sorafeniba metabolismu un tādejādi samazināt sorafeniba koncentrāciju.

### CYP3A4 inhibitori

Ketokonazols, spēcīgs CYP3A4 inhibitors, lietots 7 dienas reizi dienā veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem, neizmainīja vidējo vienas 50 mg sorafeniba devas AUC. Šie dati liecina, ka klīniska farmakokinētiska sorafeniba mijiedarbība ar CYP3A4 inhibitoriem ir maz ticama.

### CYP2B6, CYP2C8 un CYP2C9 substrāti

Sorafenibs *in vitro* inhibēja CYP2B6, CYP2C8 un CYP2C9 līdzīgi. Tomēr klīniskos farmakokinētikas pētījumos 400 mg sorafeniba divas reizes dienā vienlaicīga lietošana ar ciklofosfamīdu, CYP2B6 substrātu, vai paklitakselu, CYP2C8 substrātu, neizraisīja klīniski nozīmīgu inhibēšanu. Šie dati liecina, ka sorafenibs, lietojot ieteicamā devā 400 mg divas reizes dienā, var nebūt CYP2B6 vai CYP2C8 inhibitors *in vivo*.

Bez tam vienlaicīga sorafeniba un CYP2C9 inhibitora varfarīna lietošana neizraisīja vidējā PT-INR pārmaiņas, salīdzinot ar placebo. Tāpēc arī paredzamais sorafeniba izraisītais klīniski nozīmīgais CYP2C9 inhibēšanas risks *in vivo* ir zems. Tomēr pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai fenpropumonu, regulāri jāpārbauda INR (skatīt 4.4. apakšpunktā).

### CYP3A4, CYP2D6 un CYP2C19 substrāti

Sorafeniba un midazolāma, dekstrometorfāna vai omeprazola, kas ir attiecīgi citohromu CYP3A4, CYP2D6 un CYP2C19 substrāti, vienlaicīga lietošana nemainīja šo vielu iedarbību. Tas liecina, ka sorafenibs nav ne šo citohroma P450 izoenzīmu inhibitors, ne induktors. Tāpēc klīniska farmakokinētiska sorafeniba mijiedarbība ar šo enzīmu substrātiem ir maz ticama.

### UGT1A1 un UGT1A9 substrāti

*In vitro* sorafenibs inhibēja glikuronidāciju ar UGT1A1 un UGT1A9 starpniecību. Šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma (skatīt tālāk un 4.4. apakšpunktā).

### CYP enzīmu indukcijas *in vitro* pētījumi

CYP1A2 un CYP3A4 aktivitāte pēc cilvēka hepatocītu kultūras apstrādes ar sorafenību ne mainījās, kas liecina, ka sorafenibs nevarētu būt CYP1A2 un CYP3A4 induktors.

### P-gp substrāti

*In vitro* pierādīts, ka sorafenibs inhibē transporta olbaltumu p-glikoproteīnu (P-gp). Vienlaicīgas terapijas ar sorafenību gadījumā nevar izslēgt P-gp substrātu (piemēram, digoksīna) koncentrācijas palielināšanos plazmā.

### Kombinācija ar citiem pretaudzēju līdzekļiem

Klīniskajos pētījumos Nexavar tika lietots kopā ar dažādiem pretaudzēju līdzekļiem to parastajās lietošanas shēmās, tostarp ar gemcitabīnu, cisplatīnu, oksaliplatīnu, paklitakselu, karboplatīnu, kapecitabīnu, doksorubicīnu, irinotekānu, docetakselu un ciklofosfamīdu. Sorafenibs klīniski nozīmīgi neietekmēja gemcitabīna, cisplatīna, karboplatīna, oksaliplatīna vai ciklofosfamīda farmakokinētiku.

### Paklitaksels/karboplatīns

Paklitaksela (225 mg/m<sup>2</sup>) un karboplatīna (AUC=6) lietošana vienlaicīgi ar sorafenību (≤ 400 mg divas reizes dienā) ar 3 dienu sorafeniba lietošanas pārtraukumu (divas dienas pirms un viena diena pēc paklitaksela/karboplatīna lietošanas) nozīmīgu ietekmi uz paklitaksela farmakokinētiku neuzrādīja.

Vienlaicīga paklitaksela ( $225 \text{ mg/m}^2$ , lietots reizi 3 nedēļās) un karboplatīna ( $\text{AUC}=6$ ) lietošana ar sorafenibu (400 mg divas reizes dienā, bez sorafeniba lietošanas pārtraukšanas) uzrādīja sorafeniba iedarbības palielināšanos par 47%, paklitaksela iedarbības palielināšanos par 29% un paklitaksela 6-OH iedarbības palielināšanos par 50%. Karboplatīna farmakokinētika netika ietekmēta.

Šie dati liecina par to, ka nav nepieciešama devas korekcija, lietojot vienlaicīgi paklitakselu un karboplatīnu ar sorafenibu ar 3 dienu sorafeniba lietošanas pārtraukumu (divas dienas pirms un viena diena pēc paklitaksela/karboplatīna lietošanas). Sorafeniba un paklitaksela iedarbības palielināšanās pēc vienlaicīgas lietošanas ar sorafenibu (bez lietošanas pārtraukšanas) klīniskā nozīme nav zināma.

### Kapecitabīns

Vienlaicīga kapecitabīna ( $750 - 1050 \text{ mg/m}^2$ , lietots divreiz dienā, no 1. līdz 14. dienai ik pēc 21 dienas) un sorafeniba (200 mg vai 400 mg divreiz dienā, nepārtraukta lietošana) lietošana nozīmīgu ietekmi uz sorafeniba iedarbību neuzrādīja, bet kapecitabīna iedarbība palielinājās par 15-50% un 5-FU iedarbība palielinājās par 0-52%. Šī nelielā līdz vidēji izteiktā kapecitabīna un 5-FU iedarbības pieauguma, lietojot vienlaicīgi ar sorafenibu, klīniskā nozīme nav zināma.

### Doksorubicīns/irinotekāns

Vienlaicīga ārstēšana ar sorafenibu izraisīja doksorubicīna AUC palielināšanos par 21%. Lietojot kopā ar irinotekānu, kura aktīvais metabolīts SN-38 pēc tam tiek metabolizēts UGT1A1 ceļā, novēroja SN-38 AUC palielināšanos par 67 - 120% un irinotekāna AUC palielināšanos par 26 - 42%. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma (skatīt 4.4. apakšpunktā).

### Docetaksels

Docetaksela ( $75$  vai  $100 \text{ mg/m}^2$ , lietots vienu reizi ik pēc 21 dienas) lietošana vienlaicīgi ar sorafenibu (200 mg divreiz dienā vai 400 mg divreiz dienā, lietots no 2. līdz 19. dienai 21 dienas ciklā ar 3 dienu lietošanas pārtraukumu pirms un pēc docetaksela lietošanas) palielina docetaksela AUC par 36 - 80% un docetaksela  $C_{\text{max}}$  par 16 - 32%. Lietojot sorafenibu vienlaicīgi ar docetakselu, ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.4. apakšpunktā).

### Mijiedarbība ar citām zālēm

#### *Neomicīns*

Vienlaicīga neomicīna, nesistēmiska pretmikrobu līdzekļa, ko lieto kuņģa-zarnu trakta mikrofloras iznīcināšanai, lietošana traucē sorafeniba enterohepātisko recirkulāciju (skatīt 5.2. apakšpunktā Metabolisms un eliminācija), kā rezultātā samazinās sorafeniba iedarbība. Veselus brīvprātīgos ārstējot ar 5 dienu neomicīna kursu, vidējā sorafeniba iedarbība samazinājās par 54%. Citu antibiotiku ietekme nav pētīta, bet, iespējams, tā būs atkarīga no to spējas mijiedarboties ar mikroorganismiem, kam piemīt glikuronidāzes aktivitāte.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par sorafeniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, tostarp iedzimtu defektu veidošanos (skatīt 5.3. apakšpunktā). Konstatēts, ka sorafenibs un tā metabolīti šķērso žurku placentu, un paredzama sorafeniba kaitīga ietekme uz augli. Nexavar grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, rūpīgi izvērtējot nepieciešamību mātei un risku auglim.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode.



## Barošana ar krūti

Nav zināms, vai sorafenibs izdalās cilvēka pienā. Dzīvniekiem sorafenibs un/vai tā metabolīti izdalījās mātes pienā. Tā kā sorafenibs var kaitīgi ietekmēt zīdaiņa augšanu un attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktā), terapijas laikā ar sorafenibu sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

## Fertilitāte

Pētījumu ar dzīvniekiem rezultāti arī liecina, ka sorafenibs var pavājināt vīriešu un sieviešu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktā).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nav pierādījumu, ka Nexavar ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Vissvarīgākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija miokarda infarkts/išēmija, kuņģa-zarnu trakta perforācija, zāļu izraisīts hepatīts, asiņošana un hipertensija/hipertensīvā krīze.

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija caureja, nogurums, matu izkrišana, infekcija, plaukstu un pēdu ādas reakcija (atbilst palmāri plantāram eritrodizestēzijas sindromam pēc MedDRA) un izsitumi.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vairākos klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas lietošanas laikā, minētas 1. tabulā, norādot pēc orgānu sistēmu klasifikācijas (MedDRA) un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. Visas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem vairākos klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas lietošanas laikā**

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	infekcija	folikulīts			
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	limfopēnija	leikopēnija neitropēnija anēmija trombocitopēnija			
Imūnās sistēmas traucējumi			paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp ādas reakcijas un nātrene) anafilaktiska reakcija	angioedēma	
Endokrīnās sistēmas traucējumi		hipotireoze	hipertireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	anoreksija hipofosfatēmija	hipokalciēmija hipokaliēmija hiponatriēmija hipoglikēmija	dehidratācija		
Psihiskie traucējumi		depresija			
Nervu sistēmas traucējumi		perifēra sensora neiropātija garšas sajūtas traucējumi	atgriezeniska mugurējā leikoencefalopātija*		encefalopātija <sup>o</sup>
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs			
Sirds funkcijas traucējumi		sastrēguma sirds mazspēja* miokarda išēmija un infarkts*		QT pagarināšanās	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	asiņošana (arī kuņģa-zarnu trakta*, elpceļu* un cerebrālā asiņošana*) hipertensija	pietvīkums	hipertensīvā krīze*		aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		iesnas disfonija	intersticiālai plaušu slimībai līdzīgas parādības* (pneimonīts, staru pneimonīts, akūts respiratorā distresa sindroms u.tml.)		

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja slikta dūša vemšana aizcietējums	stomatīts (tostarp sausa mute un glosodīnija) dispepsija disfāģija gastroezofageālā refluksa slimība	pankreatīts gastrīts kuņģa-zarnu trakta perforācijas*		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			bilirubīna līmeņa paaugstināšanās un dzelte, holecistīts, holangīts	zāļu izraisīts hepatīts*	
Ādas un zemādas audu bojājumi	sausā āda izsitumi matu izkrišana plaukstu- pēdu ādas reakcija** eritēma nieze	keratoakantoma / ādas plakanšūnu vēzis eksfoliatīvs dermatīts pinnes ādas zvīņošanās hiperkeratoze	ekzēma <i>erythema multiforme</i>	radiācijas izraisītais dermatīts Stīvensa- Džonsona sindroms leikocitoklast isks vaskulīts toksiskā epidermas nekrolīze*	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	artralģija	mialģija muskuļu spazmas		rabdomiolīze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		nieru mazspēja proteīnūrija		nefrotiskais sindroms	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		erektīlā disfunkcija	ginekomastija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	nogurums sāpes (tostarp mutes, vēdera, kaulu, audzēja sāpes un galvassāpes) drudzis	astēnija gripai līdzīga slimība gļotādas iekaisums			

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Izmeklējumi	ķermeņa masas samazināšanās paaugstināts amilāzes līmenis paaugstināts lipāzes līmenis	pārejoši paaugstināts transamināžu līmenis	pārejoši paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs INR novirzes, protrombīna līmeņa novirzes		

\* Nevēlamām blakusparādībām var būt dzīvību apdraudošs vai letāls iznākums. Šādi notikumi pēc klasifikācijas ir vai nu retāk, vai ar mazāku biežumu kā retāk.

\*\* Plaukstu un pēdu ādas reakcija atbilst palmāri plantārās eritrodizestēzijas sindromam pēc MedDRA.

° Par gadījumiem ziņots pēcreģistrācijas laikā.

### Papildu informācija par atsevišķām nevēlamām zāļu blakusparādībām

#### *Sastrēguma sirds mazspēja*

Uzņēmuma sponsorētajos klīniskajos pētījumos sastrēguma sirds mazspēja kā nevēlama blakusparādība tika ziņota 1,9% pacientu, kuri lietoja sorafenību (N=2276). 11213 (RCC) pētījumā nevēlamas blakusparādības, kas saistītas ar sastrēguma sirds mazspēju, tika ziņotas 1,7% pacientu, kuri ārstēti ar sorafenību un 0,7% pacientu, kuri saņēma placebo. 100554 (HCC) pētījumā šīs blakusparādības novēroja 0,99% pacientu, kuri ārstēti ar sorafenību, un 1,1% pacientu, kuri saņēma placebo.

#### *Papildu informācija par īpašām pacientu grupām*

Klīniskajos pētījumos atsevišķas nevēlamas zāļu blakusparādības, piemēram, plaukstu un pēdu ādas reakcija, caureja, matu izkrišana, ķermeņa masas samazināšanās, hipertensija, hipokalciēmija un keratoakantoma/ādas plakanšūnu karcinoma bija biežāk sastopamas pacientiem ar diferencētu vairogdziedzera karcinomu, salīdzinot ar pacientiem nieru šūnu vai aknu šūnu karcinomas pētījumos.

### Laboratorijas analīžu rezultātu novirzes HCC (3. pētījums) un RCC (1. pētījums) pacientiem

Bieži tika ziņots par paaugstinātu lipāzes un amilāzes līmeni. CTCAE 3. un 4. pakāpes lipāzes līmeņa paaugstināšanās radās 11 % un 9 % pacientu sorafenība grupā attiecīgi 1. pētījumā (RCC) un 3. pētījumā (HCC), salīdzinājumā ar 7 % un 9 % pacientu placebo grupā. Par CTCAE 3. un 4. pakāpes amilāzes līmeņa paaugstināšanos ziņoja 1 % un 2 % pacientu sorafenība grupā attiecīgi 1. pētījumā un 3. pētījumā, salīdzinājumā ar 3 % pacientu katrā placebo grupā. Par klīnisku pankreatītu 1. pētījumā ziņoja 2 no 451 ar sorafenību ārstēta pacienta (CTCAE 4. pakāpe), 3. pētījumā 1 no 297 ar sorafenību ārstētiem pacientiem (CTCAE 2. pakāpe) un 1 no 451 pacienta (CTCAE 2. pakāpe) 1. pētījuma placebo grupā.

Hipofosfatēmija bija ļoti bieži konstatēta laboratoriskā atradne, kas novērota 45 % un 35 % ar sorafenību ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 12 % un 11 % placebo pacientu attiecīgi 1. un 3. pētījumā. 1. pētījumā CTCAE 3. pakāpes hipofosfatēmija (1 – 2 mg/dl) radās 13 % ar sorafenību ārstēto pacientu un 3 % pacientu placebo grupā, 3. pētījumā 11 % ar sorafenību ārstēto pacientu un 2 % pacientu placebo grupā. Par CTCAE 4. pakāpes hipofosfatēmijas (< 1 mg/dl) gadījumiem netika ziņots ne sorafenība, ne placebo grupas pacientiem 1. pētījumā, bet par 1 gadījumu ziņots 3. pētījuma placebo grupā. Ar sorafenību lietošanu saistītās hipofosfatēmijas etioloģija nav zināma.

CTCAE 3. vai 4. pakāpes laboratorijas analīžu rezultātu novirzes, kas rodas  $\geq 5$  % ar sorafenību ārstēto pacientu, ietvēra limfopēniju un neutropēniju.

Par hipokalciēmiju attiecīgi 1. pētījumā un 3. pētījumā ziņoja 12 % un 26,5 % ar sorafenibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 7,5 % un 14,8 % placebo grupas pacientu. Pārsvarā ziņoja par nelielas pakāpes hipokalciēmiju (CTCAE 1. un 2. pakāpe). CTCAE 3. pakāpes hipokalciēmiju (6,0-7,0 mg/dl) konstatēja 1,1 % un 1,8 % ar sorafenibu ārstēto pacientu, kā arī 0,2 % un 1,1 % placebo grupas pacientu, bet CTCAE 4. pakāpes hipokalciēmiju attiecīgi 1. pētījumā un 3. pētījumā (< 6,0 mg/dl) konstatēja 1,1 % un 0,4 % ar sorafenibu ārstēto pacientu un 0,5 % un 0,0 % pacientu placebo grupā. Ar sorafeniba lietošanu saistītās hipokalciēmijas etioloģija nav zināma.

1. un 3. pētījumā samazinātu kālija koncentrāciju novēroja 5,4 % un 9,5 % ar sorafenibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar attiecīgi 0,7 % un 5,9 % ar placebo ārstēto pacientu. Pārsvarā ziņoja par nelielas pakāpes hipokalciēmiju (CTCAE 1. pakāpe). Šajos pētījumos CTCAE 3. pakāpes hipokalciēmiju konstatēja 1,1 % un 0,4 % ar sorafenibu ārstēto pacientu un 0,2 % un 0,7 % pacientu placebo grupā. Ziņojumu par CTCAE 4. pakāpes hipokalciēmiju nebija.

#### Laboratorijas analīžu rezultātu novirzes DTC pacientiem (5. pētījums)

Par hipokalciēmiju ziņoja 35,7% ar sorafenibu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 11,0% placebo grupas pacientu. Pārsvarā ziņoja par nelielas pakāpes hipokalciēmiju. CTCAE 3. pakāpes hipokalciēmiju konstatēja 6,8% ar sorafenibu ārstēto pacientu un 1,9% placebo grupas pacientu, bet CTCAE 4. pakāpes hipokalciēmiju konstatēja 3,4% ar sorafenibu ārstēto pacientu un 1,0% pacientu placebo grupā.

Citas klīniski nozīmīgas laboratorijas analīžu rezultātu novirzes, kuras novērotas 5. pētījumā, ir parādītas 2. tabulā.

**2. tabula. Ārstēšanas izraisītas laboratorijas analīžu rezultātu novirzes DTC pacientiem (5. pētījums) dubultmaskētais periods**

Laboratorijas rādītājs (% no pētītajiem paraugiem)	Sorafenibs N=207			Placebo N=209		
	Visas pakāpes*	3. pakāpe*	4. pakāpe*	Visas pakāpes*	3. pakāpe*	4. pakāpe*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi						
Anēmija	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopēnija	18,4	0	0	9,6	0	0
Neitropēnija	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Limfopēnija	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Vielmaiņas un uztures traucējumi						
Hipokaliēmija	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfātēmija**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi						
Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās	8,7	0	0	4,8	0	0
ALAT līmeņa paaugstināšanās	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
ASAT līmeņa paaugstināšanās	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Izmeklējumi						
Amilāzes līmeņa paaugstināšanās	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Lipāzes līmeņa paaugstināšanās	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

\* Vispārējie terminoloģijas kritēriji nevēlamām notikumiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), versija 3.0.

\*\* Ar sorafeniba lietošanu saistītās hipofosfātēmijas etioloģija nav zināma.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### **4.9. Pārdozēšana**

Sorafeniba pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Lielākā klīniski pētītā sorafeniba deva ir 800 mg divreiz dienā. Šādas devas lietošanas gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības galvenokārt bija caureja un dermatoloģiski traucējumi. Iespējamās pārdozēšanas gadījumā sorafeniba lietošana jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāveic uzturoša ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīna kināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE05

Sorafenibs ir multikināzes inhibitors, kuram piemīt gan antiproliferatīvas, gan antiangiogēnas īpašības *in vitro* un *in vivo*.

## Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Sorafenibs ir multikināzes inhibitors, kas samazina audzēja šūnu proliferāciju *in vitro*. Sorafenibs nomāc plaša spektra cilvēka audzēju ksenotransplantātu augšanu pelēm bez aizkrūts dziedzera, vienlaikus samazinot audzēja angiogēnēzi. Sorafenibs nomāc audzēja šūnu (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT un FLT-3) un audzēja asinsvadu tīkla (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, un PDGFR-β) mērķu aktivitāti. RAF kināzes ir serīna/reonīna kināzes, bet c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 un PDGFR-β ir receptoru tirozīna kināzes.

## Klīniskā efektivitāte

Sorafeniba klīniskais drošums un efektivitāte tika pētīti pacientiem ar hepatocelulāro karcinomu (*HCC – hepatocellular carcinoma*) un pacientiem ar progresējošu nieru šūnu karcinomu (*RCC-renal cell carcinoma*) un pacientiem ar diferencētu vairogdziedzera karcinomu (DTC).

## Hepatocelulārā karcinoma

3. pētījums (pētījums 100554) bija III fāzes, starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kas ietvēra 602 hepatocelulārās karcinomas pacientus. Tika salīdzināti demogrāfiskie un slimības izejas līmeņa rādītāji sorafeniba un placebo grupā, ņemot vērā, ECOG grupu (0. grupa: 54 %, salīdzinot ar 54 %); 1. grupa: 38 %, salīdzinot ar 39 %; 2. grupa: 8 %, salīdzinot ar 7 %), TNM stadija (I stadija: < 1 %, salīdzinot ar < 1 %; II stadija: 10,4 %, salīdzinot ar 8,3 %; III stadija: 37,8 %, salīdzinot ar 43,6 %; IV stadija: 50,8 %, salīdzinot ar 46,9 %) un BCLC stadija (B stadija: 18,1 %, salīdzinot ar 16,8 %; C stadija: 81,6 %, salīdzinot ar 83,2 %; D stadija: < 1 %, salīdzinot ar 0 %).

Pētījums tika pārtraukts pēc tam, kad plānotā vispārējās dzīvildzes (*OS – overall survival*) starposma analīze sasniedza iepriekš noteikto efektivitātes robežu. Šī OS analīze parādīja statistiski nozīmīgu Nexavar pārākumu pār placebo, izvērtējot pēc OS (HR: 0,69, p = 0,00058, skatīt 3. tabulu).

Dati par pacientiem ar *Child Pugh B* pakāpes aknu bojājumu šajā pētījumā ir ierobežoti, un tikai viens pacients ar *Child Pugh C* pakāpes bojājumiem tika iekļauts pētījumā.

### **3. tabula. 3. pētījuma (pētījums 100554) efektivitātes rādītāji hepatocelulārās karcinomas gadījumā**

Efektivitātes rādītājs	Sorafenibs (N=299)	Placebo (N=303)	P vērtība	HR (95%CI)
Vispārējā dzīvildze ( <i>OS- Overall Survival</i> ) [vidējais, nedēļas (95% TI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Laiks līdz progresēšanai ( <i>TTP- Time to Progression</i> ) [vidējais, nedēļas (95% TI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

TI (*Confidence interval*) = ticamības intervāls, HR (*Hazard ratio*) = riska attiecība (sorafenibs, salīdzinot ar placebo).

\* statistiski ticami, jo p vērtība bija zemāka par iepriekš noteikto O'Brien Fleming pārtraukšanas robežvērtību - 0,0077.

\*\* neatkarīgs radioloģisks pārskats.

Otrais III fāzes starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums (4. pētījums 11849) novērtēja sorafeniba klīnisko ieguvumu 226 pacientiem ar progresējošu hepatocelulāru karcinomu. Šis pētījums, kas tika veikts Ķīnā, Korejā un Taivānā, apstiprināja 3. pētījumā iegūtos datus par labvēlīgu Nexavar ieguvuma-riska profilu (HR (OS): 0,68,  $p=0,01414$ ).

Ņemot vērā iepriekš noteiktos stratificēšanas faktoros (ECOG statuss, makroskopiskas vaskulāras invāzijas un/vai ekstrahepātiskas audzēja izplatīšanās) gan 3. gan 4. pētījumā, riska attiecība viennozīmīgi bija pārāka sorafenibam nekā placebo. Pētnieciska apakšgrupas analīze liecināja, ka pacientiem ar attālām metastāzēm sākumposmā tiek panākts mazāk izteikts ārstēšanas efekts.

### Nieru šūnu karcinoma

Sorafeniba drošums un efektivitāte progresējošas nieru šūnu karcinomas ārstēšanā (RCC) tika pētīta divos klīniskos pētījumos.

1. pētījums (pētījums 11213) bija III fāzes, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums, iesaistot 903 pacientus. Tika iekļauti tikai pacienti ar skaidri zināmu nieru šūnu karcinomu, kā arī zemu un vidēji augstu risku pēc MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) klasifikācijas. Primārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze un dzīvildze bez progresēšanas (*PFS- progression-free survival*).

Aptuveni pusei pacientu ECOG funkcionālais statuss bija 0 un puse pacientu bija zema riska MSKCC prognostiskajā grupā.

PFS vērtēja maskētā neatkarīgā radioloģiskā pārskatā, izmantojot RECIST kritērijus. PFS analīze tika veikta 342 gadījumos no 769 pacientiem. Pacientiem, kas tika randomizēti, lai saņemtu sorafenibu, vidējā PFS bija 167 dienas, salīdzinot ar 84 dienām placebo grupas pacientiem (HR = 0,44; 95 % TI: 0,35 - 0,55;  $p < 0,000001$ ). Vecums, MSKCC prognostiskā grupa, ACOG PS un iepriekšējā terapija neietekmēja terapeitiskās iedarbības apmēru.

Kopējās dzīvildzes starpposma analīze (otrā starpposma analīze) tika veikta par 367 nāves gadījumiem no 903 pacientiem. Nominālā alfa vērtība šai analīzei bija 0,0094. Vidējā dzīvildze pacientiem, kas randomizēti sorafeniba lietošanai, bija 19,3 mēneši, salīdzinot ar 15,9 mēnešiem placebo grupas pacientiem (HR = 0,77; 95 % TI: 0,63 - 0,95;  $p = 0,015$ ). Šīs analīzes laikā apmēram 200 placebo grupas pacientu mainīja terapiju uz sorafenibu.

2. pētījums bija II fāzes, lietošanas pārtraukšanas pētījums pacientiem ar metastātiskām ļaundabīgām slimībām, tostarp RCC. Pacienti ar stabilu slimību, kas saņēma terapiju ar sorafenibu, tika randomizēti placebo lietošanai vai sorafeniba terapijas turpināšanai. Dzīvildze bez progresēšanas pacientiem ar RCC sorafeniba grupā bija ticami ilgāka (163 dienas) nekā placebo grupā (41 diena) ( $p = 0,0001$ , HR = 0,29).

### Diferencēta vairogdziedzera karcinoma (DTC)

5. pētījums (pētījums 14295) bija III fāzes starptautisks, daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, iesaistot 417 pacientus ar lokāli izplatītu vai metastātisku diferencētu vairogdziedzera karcinomu, kas bija refraktāra pret radioaktīvā joda terapiju. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar maskētu, neatkarīgu radioloģisko pārskatu, izmantojot RECIST kritērijus. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (OS), audzēja atbildes reakcijas rādītāju un atbildes reakcijas ilgumu. Pēc slimības progresēšanas pacientiem bija ļauts saņemt atklātā marķējuma sorafenibu.

Pacientus iekļāva šajā pētījumā, ja viņiem novēroja slimības progresēšanu 14 mēnešu laikā pēc iekļaušanas un bija konstatēta DTC, kas bija refraktāra pret radioaktīvā joda (RJ) terapiju. Pret RJ refraktāru DTC definēja kā vairogdziedzera bojājumu bez joda uzņemšanas RJ skenēšanā, pēc kumulatīvās RJ devas  $\geq 22,2$  GBq, vai pēc slimības progresēšanas, saņemot RJ terapiju 16 mēnešu laikā pēc iekļaušanas, vai pēc diviem RJ terapijas kursiem 16 mēnešu intervālā.



Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji un pacienta raksturojums abās ārstēšanas grupās bija līdzsvarots. Pacientu vidū 86 % bija metastāzes plaušās, 51 % bija metastāzes limfmezglos un 27 % bija metastāzes kaulos. Vidējā sasniegtā kumulatīvā radioaktīvā joda aktivitāte pirms iekļaušanas bija apmēram 14,8 GBq. Lielākajai daļai pacientu bija papildāra karcinoma (56,8%), kam sekoja folikulārs (25,4 %) un vāji diferencēts vēzis (9,6 %).

Vidējais PFS laiks sorafeniba lietotāju grupā bija 10,8 mēneši, salīdzinot ar 5,8 mēnešiem placebo grupā. (HR=0,587; 95 % ticamības intervāls (TI): 0,454, 0,758; vienpusējā p vērtība < 0,0001). Sorafeniba ietekme uz PFS nebija atkarīga no ģeogrāfiskā apvidus, vecuma virs vai zem 60 gadiem, dzimuma, histoloģiskā apakštīpa un kaulu metastāžu esamības vai neesamības.

Kopējās dzīvildzes analīzes pētījumā, kas tika veikts 9 mēnešus pēc galīgās PFS datu analīzes, netika konstatētas statistiski nozīmīgas kopējās dzīvildzes atšķirības starp ārstēšanas grupām (HR bija 0,884; 95 % TI:0,633, 1,236, vienpusējā p vērtība 0,236). Vidējā OS netika sasniegta sorafeniba grupā un placebo grupā bija 36,5 mēneši. Simts piecdesmit septiņi (75 %) pacienti, kas bija randomizēti placebo lietošanai, un 61 (30 %) pacients, kas bija randomizēts sorafeniba lietošanai, saņēma atklātā marķējuma sorafenibu.

Sorafenibalietotājiem vidējais ārstēšanas ilgums dubultmaskētajā periodā bija 46 nedēļas (diapazonā no 0,3 līdz 135), bet placebo lietotājiem tas bija 28 nedēļas (diapazonā no 1,7 līdz 132).

Pilnīga atbildes reakcija (*complete response*, CR) saskaņā ar RECIST kritērijiem nenovēroja. Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs (CR + daļēja atbildes reakcija (*partial response*, PR)) saskaņā ar neatkarīgo radioloģisko novērtējumu bija augstāks sorafeniba grupā (24 pacienti, 12,2 %), salīdzinot ar placebo grupu (1 pacients, 0,5 %), vienpusējā p vērtība < 0,0001. Nexavar lietotājiem, kuriem novēroja PR, vidējais atbildes reakcijas ilgums bija 309 dienas (95 % TI: 226, 505 dienas).

Apakšgrupu *post-hoc* analīze pēc maksimālā audzēja izmēra uzrādīja ārstēšanas ietekmi uz PFS par labu sorafenibam, salīdzinot ar placebo pacientiem ar maksimālo audzēja izmēru 1,5 cm vai lielāku (HR 0,54 (0,41-0,71)), kamēr pacientiem ar maksimālo audzēja izmēru, kas mazāks par 1,5 cm (HR 0,87 (0,40-1,89)), ziņoja par skaitliski vājāku ārstēšanas ietekmi.

Apakšgrupu *post-hoc* analīze pēc vairogdziedzera karcinomas simptomiem uzrādīja ārstēšanas ietekmi uz PFS par labu sorafenibam, salīdzinot ar placebo abās pacientu grupās gan ar simptomiem, gan bez simptomiem. Bez slimības progresēšanas HR pacientiem ar simptomiem bija 0,39 (95% TI: 0,21-0,72) un pacientiem bez simptomiem HR bija 0,60 (95% TI: 0,45-0,81).

#### QT intervāla pagarināšanās

Klīniskās farmakoloģijas pētījumā 31 pacientam tika noteikti QT/QTc mērījumi pirms terapijas uzsākšanas un pēc terapijas beigām. Pēc viena 28 dienu terapijas cikla, kad sorafeniba koncentrācija bija sasniegusi maksimālo līmeni, QTcB bija pagarināts par  $4 \pm 19$  msek un QTcF par  $9 \pm 18$  msek, salīdzinot ar placebo pirms terapijas uzsākšanas. Pēc terapijas beigām nevienam pacientam EKG pārbaudē netika konstatēta QTcB vai QTcF pagarināšanās par vairāk kā 500 msek (skatīt 4.4. apakšpunktā).

#### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nieru un nieru blādiņas karcinomas (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu sarkomu, mezoblastisku nefromu, nieru serdes karcinomu un rabdoīdu nieru audzēju) un aknu, kā arī intrahepatisko žultsvadu karcinomas (izņemot hepatoblastomu) un diferencētas vairogdziedzera karcinomas gadījumos (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās un izkliede

Pēc sorafeniba tablešu lietošanas vidējā relatīvā bioloģiskā pieejamība ir 38 – 49 % salīdzinājumā ar iekšķīgi lietojamo šķīdumu. Absolūtā biopieejamība nav zināma. Pēc perorālas lietošanas sorafenibs sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 3 stundās. Lietojot treknas maltītes laikā, sorafeniba uzsūkšanās samazinājās par 30 % salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā.

Vidējais  $C_{max}$  un AUC palielinājās mazāk nekā proporcionāli, lietojot vairāk nekā 400 mg divreiz dienā. *In vitro* sorafeniba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumiem ir 99,5 %.

Daudzkārtēja sorafeniba devu lietošana 7 dienas izraisīja 2,5 – 7 reizes lielāku uzkrāšanos nekā vienas devas lietošana. Sorafeniba līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 7 dienās, vidējās maksimālās un minimālās koncentrācijas attiecība ir mazāka nekā 2.

Sorafeniba līdzsvara koncentrāciju, lietojot 400 mg divreiz dienā, novērtēja DTC, RCC un HCC pacientiem. Augstāko vidējo koncentrāciju novēroja DTC pacientiem (aptuveni divreiz augstāka nekā novēroja pacientiem ar RCC un HCC), lai gan atšķirības bija lielas visiem audzēju veidiem. Koncentrācijas pieauguma iemesls DTC pacientiem nav zināms.

### Biotransformācija un eliminācija

Sorafeniba eliminācijas pusperiods ir aptuveni 25 – 48 stundas. Sorafenibs tiek metabolizēts galvenokārt aknās un pakļauts oksidatīvajam metabolismam, ko mediē CYP 3A4, kā arī glikuronidācijai, ko mediē UGT1A9. Baktēriju glikuronidāzes aktivitāte var sašķelt sorafeniba konjugātus kuņģa-zarnu traktā, radot nekonjugētu aktīvās vielas reabsorbciju. Pierādīts, ka, vienlaicīgi lietojot neomicīnu, notiek mijiedarbība ar šo procesu, samazinot vidējo sorafeniba biopieejamību par 54%.

Līdzsvara stāvoklī aptuveni 70 – 85 % no plazmā cirkulējošām analizējamām vielām ir sorafenibs. Atklāti astoņi sorafeniba metabolīti, no kuriem pieci konstatēti plazmā. Galvenajam plazmā cirkulējošajam sorafeniba metabolītam – piridīna N-oksīdam - *in vitro* iedarbība ir līdzīga sorafeniba iedarbībai. Šis metabolīts veido aptuveni 9 – 16 % asinsritē konstatētā daudzuma līdzsvara stāvoklī.

Pēc iekšķīgas 100 mg sorafeniba šķīduma zāļu formas lietošanas 96 % devas izdalījās 14 dienās, 77 % devas izdaloties izkārnījumos un 19 % devas izdaloties urīnā glikuronīda metabolītu veidā. Neizmainīts sorafenibs, kas ir 51 % devas, tika atklāts izkārnījumos, bet ne urīnā, kas liecina, ka neizmainītas aktīvās vielas izdalīšanās ar žulti var veicināt sorafeniba elimināciju.

### Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Demogrāfisko datu analīzes liecina, ka nepastāv sakarība starp farmakokinētiku un vecumu (līdz 65 g.v.), dzimumu vai ķermeņa masu.

### Pediātriskā populācija

Nav veikti pētījumi, lai noskaidrotu sorafeniba farmakokinētiku bērnu vecuma pacientiem.

### Rase

Nav klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības baltās rases un aziātu pārstāvjiem.

## Nieru darbības traucējumi

Četros I fāzes klīniskajos pētījumos sorafeniba līdzsvara koncentrācijas iedarbība pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem bija tāda pati kā pacientiem ar normālu nieru darbību. Klīniskās farmakoloģijas pētījumā (vienreizēja 400 mg sorafeniba deva) netika novērota sorafeniba iedarbības saistība ar nieru funkciju personām ar normālu nieru darbību, viegliem, vidējiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Dati par pacientiem, kuriem nepieciešama dialīze, nav pieejami.

## Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar hepatocelulāru karcinomu (HCC) ar *Child-Pugh A* vai *B* pakāpes (viegliem līdz vidēji smagiem) aknu darbības traucējumiem iedarbības raksturlielumi bija līdzīgi kā pacientiem bez aknu darbības traucējumiem un tādās pašās robežās. Sorafeniba farmakokinētika pacientiem bez HCC ar *Child-Pugh A* un *B* pakāpi bija līdzīga farmakokinētikai veseliem brīvprātīgajiem. Nav datu par pacientiem ar *Child-Pugh C* pakāpes (smagiem) aknu darbības traucējumiem. Sorafenibs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām, un šai pacientu grupai iedarbība var pastiprināties.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Sorafeniba preklīniskais drošuma raksturojums tika vērtēts pelēm, žurkām, suņiem un trušiem. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumi atklāja pārmaiņas (deģenerāciju un reģenerāciju) dažādos orgānos tādā iedarbības līmenī, kas ir mazāks par paredzēto klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu).

Pēc atkārtotu devu lietošanas jauniem un augošiem suņiem tika novērota ietekme uz kauliem un zobiem tādā iedarbības līmenī, kas ir mazāks par paredzēto klīnisko iedarbību. Pārmaiņas ietvēra neregulāru augšstilba augšanas zonas sabiezēšanu, kaulu smadzeņu hipocelularitāti pēc izmaiņām augšanas zonā un dentīna sastāva pārmaiņas. Pieaugušiem suņiem līdzīgu ietekmi neizraisīja.

Tika veikta standarta genotoksicitātes pētījumu programma un tika iegūti pozitīvi rezultāti: hromosomu strukturālu aberāciju skaita palielināšanās klastogenitātes *in vitro* zīdītāju šūnu testā (Ķīnas kāmju olnīcās) metaboliskas aktivācijas klātbūtnē. Sorafenibs nebija genotoksisks Eimsa testā un *in vivo* peļu kodoliņu testā. Pozitīvs mutāģenēzes rezultāts *in vitro* baktēriju šūnu testā (Eimsa testā) bija vienam ražošanas procesa starpproduktam, kas atrodams arī gatavajā aktīvajā vielā (< 0,15 %). Turklāt standarta genotoksicitātes testos pārbaudītā sorafeniba sērija saturēja 0,34 % PAPE.

Kancerogenitātes pētījumi ar sorafenību nav veikti.

Nav veikti specifiski pētījumi ar sorafenību dzīvniekiem, lai novērtētu ietekmi uz fertilitāti. Tomēr iespējama negatīva ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti, jo atkārtotu devu pētījumos dzīvniekiem atklātas pārmaiņas tēviņu un mātīšu vairošanās orgānos tādā iedarbības līmenī, kas ir mazāks par paredzēto klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu). Tipiskas pārmaiņas bija deģenerācijas un kavētas attīstības pazīmes sēkliniekos, piedēkļos, prostatā un sēklas kanālos žurkām. Žurku mātītēm tika novērota dzeltenā ķermeņa centrāla nekroze un folikula attīstības olnīcās apstāšanās. Suņiem tika konstatēta tubulāra deģenerācija sēkliniekos un oligospermija.

Konstatēts, ka sorafenibs ir embriotoksisks un teratogēns, lietojot to žurkām un trušiem tādā iedarbības līmenī, kas ir mazāks par klīnisko iedarbību. Novērotā ietekme bija samazināta mātes un augļa ķermeņa masa, palielināts augļa rezorbciju skaits un palielināts ārēju un orgānu iedzimtu defektu skaits.

Vides riska novērtējuma pētījumi ir pierādījuši, ka sorafeniba tosilāts spēj būt noturīgs, bioakumulatīvs un toksisks videi. Vides riska novērtējuma informācija ir pieejama šo zāļu EPAR (skatīt 6.6. apakšpunktā).

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:

Kroskarmelozes nātrija sāls  
Mikrokristāliska celuloze  
Hipromeloze  
Nātrija laurilsulfāts  
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Hipromeloze  
Makrogols (3350)  
Titāna dioksīds (E 171)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

112 apvalkotās tabletes (4 x 28) caurspīdīgos (PP/Alumīnija) blisteros.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Šīs zāles varētu izraisīt risku videi. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vācija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/06/342/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2006. 19. jūlijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2011. 21. jūlijs

## 10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

### • Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

### • Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nexavar 200 mg apvalkotās tabletes  
sorafenib

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Viena tablete satur 200 mg sorafeniba (tosilāta veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

112 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/06/342/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Nexavar 200 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nexavar 200 mg tabletes  
sorafenib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer (Logo)

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P  
O  
T  
C  
P  
S  
Sv

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Nexavar 200 mg apvalkotās tabletes sorafenib

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Nexavar un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Nexavar lietošanas
3. Kā lietot Nexavar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nexavar
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Nexavar un kādam nolūkam tās lieto**

Nexavar lieto aknu vēža (*hepatocelulārās karcinomas*) ārstēšanai.

Nexavar lieto arī, lai ārstētu nieru vēzi (*progresējušu nieru šūnu karcinomu*) vēlīnā stadijā, kad standarta terapija nav spējusi apturēt Jūsu slimību vai tiek uzskatīta par nepiemērotu.

Nexavar lieto, lai ārstētu vairogdziedzera vēzi (*diferencētu vairogdziedzera karcinomu*).

Nexavar ir tā sauktais *multikināzes inhibitors*. Tas darbojas, palēninot vēža šūnu augšanu un pārtraucot asins piegādi, kas nodrošina vēža šūnu augšanu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Nexavar lietošanas**

**Nelietojiet Nexavar šādos gadījumos**

- **ja Jums ir alerģija** pret sorafenibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Nexavar lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Īpaša piesardzība, lietojot Nexavar, nepieciešama šādos gadījumos:**

- **ja Jums ir ādas problēmas.** Nexavar var izraisīt izsitumus un ādas reakcijas, īpaši uz rokām un pēdām. Parasti Jūsu ārsts to var izārstēt. Ja ne, Jūsu ārsts var pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi;
- **ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens.** Nexavar var paaugstināt asinsspiedienu, un parasti ārsts kontrolēs Jūsu asinsspiedienu un var Jums dot zāles, lai ārstētu paaugstināto asinsspiedienu;
- **ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma** (asinsvadu sienuņas paplašināšanās vai pavājināšanās) **vai plīsums asinsvada sienuņā;**
- **ja Jums ir diabēts.** Diabēta pacientiem ir regulāri jāpārbauda cukura līmenis asinīs, lai novērtētu, vai pret diabēta zāļu deva nav jāpielāgo, lai samazinātu zema cukura līmeņa asinīs risku;

- **ja Jums rodas kādi asiņošanas traucējumi vai Jūs lietojat varfarīnu vai fenprokumonu.** Ārstēšana ar Nexavar var paaugstināt asiņošanas risku. Ja Jūs lietojat varfarīnu vai fenprokumonu – zāles, kas šķidrina asinis, novēršot asins recekļu veidošanos, asiņošanas risks var būt augstāks;
- **ja Jums rodas sāpes krūtīs vai sirdsdarbības traucējumi.** Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi;
- **ja Jums ir sirds traucējumi,** piemēram, traucēts elektriskais signāls, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos;
- **ja Jums ir paredzēta ķirurģiska operācija vai nesēn veikta operācija.** Nexavar var ietekmēt brūču dzīšanu. Parasti pirms operācijas Jūs pārtrauksiet Nexavar lietošanu. Jūsu ārsts izlems, kad atkal sākt Nexavar lietošanu.
- **ja Jūs lietojat irinotekānu vai saņemāt docetakselu,** kas arī ir pretvēža zāles. Nexavar var pastiprināt šo zāļu iedarbību un, īpaši blakusparādības;
- **ja Jūs lietojat neomicīnu vai citas antibiotikas.** Nexavar iedarbība var samazināties;
- **ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.** Lietojot šīs zāles, Jums var būt smagākas blakusparādības;
- **ja Jums ir nieru darbības traucējumi.** Jūsu ārsts novēros Jūsu šķidruma un elektrolītu līdzsvaru;
- **auglība.** Nexavar var mazināt auglību gan vīriešiem, gan sievietēm. Ja Jūs tas uztrauc, konsultējieties ar ārstu;
- **caurumi zarnu sienā** (*kuņģa-zarnu trakta perforācija*) var rasties ārstēšanas laikā (skatīt 4. punktā: Iespējamās blakusparādības). Šajā gadījumā ārsts pārtrauks ārstēšanu;
- **ja Jums ir vairogdziedzera vēzis,** ārsts kontrolēs Jūsu kalcija līmeni asinīs un vairogdziedzera hormonu līmeni.

**Pastāstiet ārstam, ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums.** Jums var būt nepieciešama šo traucējumu ārstēšana, un ārsts var izlemt mainīt Nexavar devu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu (skatiet arī 4. punktā: Iespējamās blakusparādības).

### **Bērni un pusaudži**

Nexavar lietošana bērniem un pusaudžiem vēl nav pārbaudīta.

### **Citas zāles un Nexavar**

Dažas zāles var ietekmēt Nexavar vai Nexavar var ietekmēt tās. Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm no šī saraksta, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, vai citām zālēm, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes:

- rifampicīns, neomicīns vai citas zāles, ko izmanto infekciju ārstēšanai (**antibiotikas**),
- asinszāle – ārstniecības augs **depresijas ārstēšanai**,
- fenitoīns, karbamazepīns vai fenobarbitāls - zāles **epilepsijas** vai citu traucējumu ārstēšanai,
- deksametazons – **kortikosteroīds** dažādu traucējumu ārstēšanai,
- varfarīns vai fenprokumons – antikoagulanti, ko lieto **asins recekļu veidošanās novēršanai**,
- doksorubicīns, kapecitabīns, docetaksels, paklitaksels un irinotekāns, kas ir **pretvēža zāles**,
- digoksīns – līdzeklis vieglas vai vidēji smagas sirds mazspējas ārstēšanai,

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

**Ārstēšanas laikā ar Nexavar izvairieties no grūtniecības iestāšanās.** Ja Jūs varat palikt stāvoklī, ārstēšanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja ārstēšanas laikā ar Nexavar Jūs paliekat stāvoklī, nekavējoties pastāstiet ārstam, kurš izlems, vai ārstēšana ir jāturpina.

**Nexavar lietošanas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti,** jo šīs zāles var traucēt Jūsu bērna augšanu un attīstību.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav pierādījumu, ka Nexavar ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

### **Nexavar satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, pēc būtības tās ir “nātriju nesaturošas”.

### 3. Kā lietot Nexavar

**Ieteicamā Nexavar deva pieaugušajiem ir divas 200 mg tabletes divreiz dienā.**

Tas atbilst 800 mg kopējai dienas devai, t. i., četrām tabletēm dienā.

**Norijiet Nexavar tabletes, uzdzerot glāzi ūdens,** vai nu starp ēdienreizēm vai kopā ar liesu vai vidēji treknu maltīti. Nelietojiet šīs zāles kopā ar treknu maltīti, jo tas mazina Nexavar efektivitāti. Ja plānojat treknu maltīti, lietojiet tabletes vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc šīs maltītes. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Svarīgi šīs zāles lietot katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā, lai asinsritē būtu pastāvīgs zāļu daudzums.

Parasti Jūs turpināsiet šo zāļu lietošanu tik ilgi, kamēr būs klīnisks ieguvums un nebūs nepieņemamu blakusparādību.

#### **Ja esat lietojis Nexavar vairāk nekā noteikts**

**Nekavējoties pastāstiet ārstam,** ja Jūs (vai kāds cits) esat lietojis vairāk nekā vienu parakstīto devu. Pārāk liela Nexavar daudzuma lietošana palielina blakusparādību iespējamību vai to smaguma pakāpi, īpaši tas attiecas uz caureju un ādas reakcijām. Ārsts var Jums pateikt, ka jāpārtrauc šo zāļu lietošana.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Nexavar**

Ja esat aizmirsis devu, lietojiet to līdzko atceraties. Ja ir jau gandrīz pienācis nākamās devas lietošanas laiks, aizmirstiet par izlaisto devu un turpiniet zāļu lietošanu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs zāles var ietekmēt arī dažu asins analīžu rezultātus.

#### **Ļoti bieži:**

var novērot vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- caureja,
- slikta dūša,
- vājuma vai noguruma sajūta (*nespēks*),
- sāpes (tostarp mutes sāpes, vēdera sāpes, galvassāpes, kaulu sāpes, audzēja sāpes),
- matu izkrišana (*alopēcija*),
- piesarkušas vai sāpīgas plaukstas vai pēdas (*plaukstu-pēdu ādas reakcija*),
- nieze vai izsitumi,
- vemšana,
- asiņošana (arī asiņošana smadzenēs, zarnu sieniņā un elpceļos; *hemorāģija*),
- paaugstināts asinsspiediens vai asinsspiediena paaugstināšanās (*hipertensija*),
- infekcijas,
- ēstgribas zudums (*anoreksija*),
- aizcietējums,
- locītavu sāpes (*artralģija*),
- drudzis,
- ķermeņa masas samazināšanās,
- sausa āda.



**Bieži:**

var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem

- gripai līdzīga slimība,
- gremošanas traucējumi (*dispepsija*),
- apgrūtināta rīšana (*disfāģija*),
- iekaisusi vai sausa mute, mēles sāpes (*stomatīts un gļotādu iekaisums*),
- zems kalcija līmenis asinīs (*hipokalcēmija*),
- zems kālija līmenis asinīs (*hipokaliēmija*),
- zems cukura līmenis asinīs (*hipoglikēmija*),
- muskuļu sāpes (*mialģija*),
- traucēta sajūtu uztvere roku un kāju pirkstos, tostarp tirpšana vai nejutīgums (*perifēra sensora neiropātija*),
- depresija,
- erekcijas traucējumi (*impotence*),
- izmaiņas balsī (*disfonija*),
- pinnes,
- iekaisusi, sausa vai zvīņaina āda, kas lobās (*dermatīts, ādas zvīņošanās*),
- sirds mazspēja,
- sirdslēkme (*miokarda infarkts*) vai sāpes krūtīs,
- troksnis ausīs (zvanīšana),
- nieru mazspēja,
- patoloģiski augsta olbaltumvielu koncentrācija urīnā (*proteīnūrija*),
- vispārējs vājums vai spēka zudums (*astēnija*),
- samazināts balto asins šūnu skaits (*leikopēnija un neitropēnija*),
- samazināts sarkano asins šūnu skaits (*anēmija*),
- zems trombocītu skaits asinīs (*trombocitopēnija*),
- matu folikulu iekaisums (*folikulīts*),
- pavājināta vairogdziedzeru darbība (*hipotireoze*),
- pazemināts nātrija līmenis asinīs (*hiponatriēmija*),
- garšas sajūtas izmaiņas (*disgeizija*),
- sarkana seja un bieži arī citi ādas rajoni (*pietvīkums*),
- iesnas (*rinoreja*),
- grēmas (*gastroezofageālā atviļņa slimība*),
- ādas vēzis (*keratoakantomas/plakanšūnu ādas vēzis*),
- ārējā ādas slāņa sabiezējums (*hiperkeratoze*),
- pēkšņas, patvaļīgas muskuļu kontrakcijas (*muskuļu spazmas*).

**Retāk:**

var novērot līdz 1 no 100 cilvēkiem

- iekaisusi kuņģa gļotāda (*gastrīts*)
- sāpes vēderā, ko izraisījis aizkuņģa dziedzera iekaisums, žultspūšļa un/vai žultsceļu iekaisums,
- dzeltena āda vai acis (*dzelte*), ko izraisījis augsts žults pigmentu līmenis (*hiperbilirubinēmija*),
- alerģijai līdzīgas reakcijas (tostarp ādas reakcijas un nātrene),
- organisma atūdeņošanās,
- palielināti krūšu dziedzeri (*ginekomastija*),
- elpošanas traucējumi (*plaušu slimība*),
- ekzēma,
- pastiprināta vairogdziedzeru darbība (*hipertireoze*),
- daudzi ādas izsitumi (*erythema multiforme*),
- patoloģiski augsts asinsspiediens,
- caurumi zarnu sienā (*kuņģa-zarnu trakta perforācija*),
- atgriezeniska tūska smadzeņu mugurējā daļā, kas var būt saistīta ar galvassāpēm, mainīgiem apziņas stāvokļiem, lēkmēm un redzes traucējumiem, ieskaitot redzes zudumu (*atgriezeniska mugurējā leikoencefalopātija*),
- pēkšņa smaga alerģiska reakcija (*anafilaktiska reakcija*).

## Reti:

var novērot līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- alerģiskas reakcijas ar ādas pietūkumu (piemēram, sejas, mēles), kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu (*angioneirotiskā tūska*),
- sirds ritma traucējumi (*QT pagarināšanās*),
- aknu iekaisums, kas var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu, sāpes vēderā un dzelti (*zāļu izraisīts hepatīts*),
- saules apdegumam līdzīgi izsitumi, kas var rasties uz ādas, kura iepriekš bijusi pakļauta staru terapijai, un var būt arī smagi (*starojuma izraisīts dermatīts*),
- smagas ādas un/vai gļotādu reakcijas, kurām raksturīgas sāpīgas čūlas un drudzis, tai skaitā plaša ādas atslāņošanās (*Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze*),
- patoloģiska muskuļu audu sabrukšana, kā rezultātā var rasties nieru problēmas (*rabdomiolīze*),
- nieru bojājums, kura gadījumā caur nierēm izdalās liels daudzums olbaltumvielu (*nefrotiskais sindroms*),
- ādas asinsvadu iekaisums, kā rezultātā var rasties izsitumi (*leikocitoklastisks vaskulīts*).

**Nav zināms** (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- bojāta smadzeņu funkcija, kas var izpausties ar, piemēram, miegainību, uzvedības traucējumiem vai apjukumu (*encefalopātija*),
- asinsvadu sienīņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīņā (*aneirismas un artēriju disekcijas*).

## Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## 5. Kā uzglabāt Nexavar

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām**, kas norādīts uz kastītes un uz katra blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt šīs zāles temperatūrā līdz 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Nexavar satur

- **Aktīvā viela** ir sorafenibs. Katra apvalkotā tablete satur 200 mg sorafeniba (tosilāta veidā).
- **Citas sastāvdaļas ir:**  
Tabletes kodols: kroskarmelozes nātrija sāls, mikrokristāliska celuloze, hipromeloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts.  
Tabletes apvalks: hipromeloze, makrogols, titāna dioksīds (E 171), sarkanais dzelzs oksīds (E 172).

## **Nexavar ārējais izskats un iepakojums**

Nexavar 200 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas un apaļas ar Bayer krustu vienā pusē un “200” otrā pusē. Tās ir kalendāriepakojumā pa 112 tabletēm: četri caurspīdīgi blisteri pa 28 tabletēm katrā.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vācija

### **Ražotājs**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**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 (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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.