

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexavar 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg sorafenibu (w postaci tozylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Czerwone, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane, oznaczone logo firmy Bayer po jednej stronie i „200” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak wątrobowokomórkowy

Nexavar jest wskazany w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (patrz punkt 5.1).

Rak nerkowokomórkowy

Nexavar jest wskazany w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii.

Zróżnicowany rak tarczycy

Nexavar jest wskazany do leczenia pacjentów z postępującym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym (brodawkowym/pęcherzykowym/z komórek Hürthle'a) rakiem tarczycy, opornym na leczenie jodem radioaktywnym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg sorafenibu (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg).

Leczenie należy prowadzić tak długo, jak długo stwierdza się korzyść kliniczną albo do wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Dostosowanie dawkowania

Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki sorafenibu.

Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) i zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do dwóch tabletek po 200 mg sorafenibu raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Jeśli niezbędna jest redukcja dawki podczas leczenia zróżnicowanego raka tarczycy (DTC), dawkowanie produktu Nexavar należy zmniejszyć do 600 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg i jedna tabletką 200 mg w odstępie dwunastu godzin). Jeśli niezbędna jest dodatkowa redukcja, dawkę można zmniejszyć do 400 mg sorafenibu na dobę w dawkach podzielonych (dwie tabletki po 200 mg w odstępie dwunastu godzin), a jeśli konieczna będzie dalsza redukcja, dawkę można zmniejszyć do jednej tabletki 200 mg raz na dobę. Po wystąpieniu poprawy działań niepożądanych innych niż hematologiczne możliwe jest zwiększenie dawki produktu Nexavar.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nexavar u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (pacjenci powyżej 65 lat).

Niewydolność nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania leku u chorych wymagających dializowania (patrz punkt 5.2).

Zaleca się monitorowanie bilansu płynów ustrojowych organizmu i elektrolitów u pacjentów z ryzykiem zaburzenia czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby łagodnego i umiarkowanego stopnia (stopień A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh). Brak danych dotyczących stosowania leku u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne

Zaleca się, aby tabletki Nexavar przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność dermatologiczna

Zespół dłoniowo-podeszwowy (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) i wysypka to najczęstsze z działań niepożądanych wywoływanych przez sorafenib. Nasilenie wysypki i zespołu dłoniowo-podeszwowego przyjmuje zwykle stopień 1 i 2 wg klasyfikacji CTC (ang. Common Toxicity Criteria), a objawy pojawiają się zwykle w ciągu pierwszych sześciu tygodni leczenia sorafenibem. W leczeniu objawów toksyczności skórnej można zastosować leki miejscowe, aby zmniejszyć objawy, czasowo przerwać leczenie sorafenibem i (lub) zmodyfikować jego dawkowanie, a w ciężkich lub utrzymujących się zmianach całkowicie zaprzestać stosowania sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Nadciśnienie tętnicze

U chorych leczonych sorafenibem zaobserwowano częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego. Zwykle było to nadciśnienie łagodne lub umiarkowane, rozwijało się w początkowym okresie leczenia oraz poddawało się kontroli po zastosowaniu standardowej terapii obniżającej ciśnienie krwi. Ciśnienie tętnicze należy regularnie kontrolować, a w przypadku jego podwyższenia leczyć, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub opornego na leczenie nadciśnienia, a także gdy wystąpi przełom nadciśnieniowy pomimo wdrożenia leków przeciwnadciśnieniowych, należy rozważyć całkowite odstawienie sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Nexavar należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Hipoglikemia

Podczas leczenia sorafenibem zgłaszano zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, w niektórych przypadkach klinicznie objawowe i wymagające hospitalizacji z powodu utraty przytomności. W przypadku wystąpienia objawowej hipoglikemii, należy czasowo przerwać leczenie sorafenibem. Należy regularnie sprawdzać stężenie glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą, aby ocenić, czy konieczne jest dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Krwotok

W następstwie podawania sorafenibu może dojść do zwiększenia ryzyka krwawienia. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek krwawienia, które wymaga interwencji medycznej zaleca się rozważenie całkowitego odstawienia sorafenibu (patrz punkt 4.8).

Niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą (badanie 1, patrz punkt 5.1), częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem była wyższa w grupie przyjmującej sorafenib (4,9 %) w porównaniu do grupy placebo (0,4 %). W badaniu 3 (patrz punkt 5.1) częstość występowania zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału w trakcie leczenia sorafenibem wynosiła 2,7 % w grupie przyjmującej sorafenib w porównaniu z 1,3 % w grupie placebo. Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przeżytym zawałem serca byli wykluczeni z tych badań. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie sorafenibu u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i (lub) zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odcinka QT

Wykazano, że sorafenib wydłuża odcinek QT/QTc (patrz punkt 5.1), co może prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowej. Sorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których zaobserwowano występowanie lub u których możliwe jest rozwinięcie się wydłużenia odcinka QTc, takich jak pacjenci z wrodzonym zespołem długiego QT, pacjenci leczeni dużymi, kumulującymi się dawkami antracyklin, pacjenci przyjmujący określone leki przeciwarytmiczne lub inne produkty lecznicze powodujące wydłużenie odcinka QT, oraz u których występują takie zaburzenia jak: hipokaliemia, hipokalcemia lub hipomagnezemia. Podczas stosowania sorafenibu u takich pacjentów, w trakcie leczenia, należy rozważyć okresowe monitorowanie EKG oraz elektrolitów (magnez, potas, wapń).

Perforacja przewodu pokarmowego

Perforacja przewodu pokarmowego to działanie niepożądane występujące niezbyt często, zgłaszane było u mniej niż 1 % pacjentów stosujących sorafenib. W niektórych przypadkach nie było to związane z jawnym guzem jamy brzusznej. Stosowanie sorafenibu należy przerwać (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza (TLS)

U pacjentów leczonych sorafenibem w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu notowano przypadki TLS, niekiedy prowadzące do zgonu. Czynniki ryzyka TLS obejmują duże obciążenie nowotworowe, występującą wcześniej przewlekłą niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów takich należy uważnie obserwować i niezwłocznie wdrożyć leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi, a także rozważyć profilaktyczne stosowanie nawodnienia.

Niewydolność wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Ponieważ sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie, jego ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Jednoczesne podawanie warfaryny

U niektórych chorych leczonych sorafenibem, którzy przyjmowali jednocześnie warfarynę, opisywano rzadko występujące krwawienia lub podwyższone wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, ang. International Normalised Ratio). Pacjentów przyjmujących jednocześnie warfarynę lub fenpropakumon należy obserwować w kierunku zmian czasu protrombinowego i INR oraz klinicznie jawnych epizodów krwawienia (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Powikłania gojenia się ran

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek ostrożności czasowe przerwanie leczenia sorafenibem. Ograniczone doświadczenie kliniczne służące określeniu czasu ponownego rozpoczęcia podawania sorafenibu chorym po dużym zabiegu chirurgicznym sprawia, że decyzję o przywróceniu leczenia sorafenibem po dużym zabiegu chirurgicznym należy oprzeć na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia rany.

Osoby w podeszłym wieku

Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.

Interakcje lekowe

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania sorafenibu z lekami metabolizowanymi/ eliminowanymi głównie przez szlak UGT1A1 (np. irynotekan) lub UGT1A9 (patrz punkt 4.5).

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetaksem (patrz punkt 4.5).

Równoczesne podawanie neomycyny lub innych antybiotyków, które mogą spowodować znaczne zaburzenia naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszenia biodostępności sorafenibu (patrz punkt 4.5). Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami należy wziąć pod uwagę ryzyko zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu.

U pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem płuca, leczonych sorafenibem w połączeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny obserwowano wyższą śmiertelność. W dwóch randomizowanych badaniach z udziałem pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w podgrupie pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym leczonych sorafenibem oraz paklitakselem / karboplatiną, HR dla przeżycia całkowitego wynosił 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a z gemcytabiną / cisplatiną wynosił 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Żadna z przyczyn zgonów nie jest dominująca, ale obserwowano większe odsetki niewydolności oddechowej, krwotoków i zakażeń u pacjentów leczonych sorafenibem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny.

Ostrzeżenia dotyczące poszczególnych chorób

Zróznicowany rak tarczycy (DTC, ang. *Differentiated thyroid cancer*)

Przed rozpoczęciem leczenia zalecane jest, aby lekarze dokładnie ocenili rokowanie każdego pacjenta uwzględniając maksymalny rozmiar guza (patrz punkt 5.1), objawy związane z chorobą (patrz punkt 5.1) i tempo progresji.

Leczenie podejrzewanych działań niepożądanych leku może wymagać tymczasowego przerwania lub zmniejszenia dawki sorafenibu. W badaniu 5 (patrz punkt 5.1) u 37% pacjentów przerwano leczenie, a u 35% zmniejszono dawkę sorafenibu już w cyklu 1 leczenia.

Zmniejszenie dawki leku było tylko częściowo skuteczne w łagodzeniu działań niepożądanych. Z tego powodu zalecana jest ponowna ocena korzyści i ryzyka z uwzględnieniem aktywności przeciwnowotworowej i tolerancji leku.

Krwotok w przebiegu DTC

Ze względu na potencjalne ryzyko krwawienia, przed podaniem sorafenibu pacjentom z DTC należy zastosować leczenie miejscowe w przypadku nacieków w tchawicy, oskrzelach i przełyku.

Hipokalcemia w DTC

Podczas stosowania sorafenibu u pacjentów z DTC zalecane jest dokładne monitorowanie stężenia wapnia we krwi. W badaniach klinicznych hipokalcemia występowała częściej i miała większe nasilenie u pacjentów z DTC, zwłaszcza z niedoczynnością przytarczyc w wywiadzie, w porównaniu z pacjentami z rakiem nerkowokomórkowym lub wątrobowokomórkowym. Hipokalcemia w 3 i 4 stopniu nasilenia występowała u 6,8% i 3,4% pacjentów z DTC leczonych sorafenibem (patrz punkt 4.8). W przypadku ciężkiej hipokalcemii powinna ona zostać wyrównana w celu zapobiegania powikłaniom, takim jak wydłużenie odcinka QT lub *torsade de pointes* (patrz punkt „Wydłużenie odcinka QT”).

Supresja TSH w DTC

W badaniu 5 (patrz punkt 5.1) obserwowano zwiększenie stężenia TSH powyżej 0,5 mU/l u pacjentów leczonych sorafenibem. Podczas stosowania sorafenibu u pacjentów z DTC zalecane jest dokładne monitorowanie stężenia TSH.

Rak nerkowokomórkowy

Pacjenci z grupy dużego ryzyka, według MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nie byli włączani do badań klinicznych III fazy obejmujących chorych z rakiem nerkowokomórkowym (patrz punkt 5.1, badanie 1) i nie oceniano dla nich stosunku korzyści do ryzyka.

Informacja o substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje indukujące aktywność enzymów

Podawanie ryfampicyny przez 5 dni poprzedzających podanie pojedynczej dawki sorafenibu powodowało średnie obniżenie jego AUC o 37 %. Inne substancje indukujące aktywność enzymów CYP3A4 i (lub) enzymów powodujących glukuronidację (np. *Hypericum perforatum* – ziele dziurawca, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i deksametazon) mogą również nasilać metabolizm sorafenibu a tym samym zmniejszać jego stężenie.

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, podawany raz na dobę przez 7 dni zdrowym ochotnikom płci męskiej nie zmieniał średniego stężenia sorafenibu, wyrażonego wartością pola pod krzywą (AUC, ang. *area under curve*) po jednorazowym podaniu 50 mg sorafenibu. Z danych tych wynika, że istotne klinicznie farmakokinetyczne interakcje sorafenibu z inhibitorami CYP3A4 są mało prawdopodobne.

Substraty CYP2B6, CYP2C8 i CYP2C9

Sorafenib z podobną siłą hamował CYP2B6, CYP2C8 oraz CYP2C9 *in vitro*. Jednakże, w klinicznych badaniach farmakokinetycznych, jednoczesne stosowanie sorafenibu w dawce 400 mg dwa razy na dobę wraz z cyklofosfamidem, substratem CYP2B6, lub paklitakselem, substratem CYP2C8, nie wykazywało znaczącego klinicznie efektu hamowania tych izoenzymów. Z danych tych wynika, że sorafenib w zalecanej dawce 400 mg dwa razy na dobę może nie być inhibitorem ani CYP2B6, ani CYP2C8 *in vivo*.

Ponadto, jednoczesne leczenie sorafenibem i warfaryną, substratem CYP2C9, nie spowodowało zmian wskaźnika PT-INR w porównaniu z placebo. Dlatego też można się spodziewać, że ryzyko znaczącego klinicznie zahamowania CYP2C9 *in vivo* przez sorafenib także będzie małe. Jednak u pacjentów przyjmujących warfarynę lub fenpropukumon należy regularnie sprawdzać wartość wskaźnika INR (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19

Jednoczesne podawanie sorafenibu z midazolamem, dekstrometorfanem lub omeprazolem, będącymi odpowiednio substratami cytochromów CYP3A4, CYP2D6 i CYP2C19, nie zmieniało ekspozycji na wymienione leki. Wskazuje to, że sorafenib nie jest ani inhibitorem ani induktorem wymienionych izoenzymów cytochromu P450. Istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne sorafenibu z substratami wymienionych enzymów są, zatem mało prawdopodobne.

Substraty UGT1A1 i UGT1A9

Sorafenib hamował glukuronidację poprzez UGT1A1 i UGT1A9 *in vitro*. Kliniczne znaczenie tego zjawiska jest nieznane (patrz poniżej oraz punkt 4.4).

Badania indukcji enzymu CYP *in vitro*

Aktywność CYP1A2 i CYP3A4 nie ulegała zmianie po dodawaniu sorafenibu do hodowli ludzkich hepatocytów co wskazuje, że indukowanie CYP1A2 i CYP3A4 przez sorafenib jest mało prawdopodobne.

Substraty P-gp

Wykazano, że sorafenib hamuje białko nośnikowe p-glikoproteinę (P-gp) *in vitro*. Po jednoczesnym podaniu sorafenibu i substratów P-gp, takich jak digoksyna, nie można wykluczyć wzrostu ich stężeń w osoczu.

Skojarzone podawanie z innymi lekami przeciwnowotworowymi

W ramach badań klinicznych sorafenib podawano z szeregiem różnych innych leków przeciwnowotworowych stosowanych w ogólnie przyjętych schematach dawkowania, w tym z gemcytabiną, cisplatyną, oksaliplatyną, paklitaksel, karboplatyną, kapecytabiną, doksorubicyną, irynotekaniem, docetaksel i cyklofosfamidem. Sorafenib nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny, cisplatyny, karboplatyny, oksaliplatyny ani cyklofosfamidu.

Paklitaksel / karboplatyna

Podawanie paklitakselu (225 mg/m^2) i karboplatyny ($\text{AUC} = 6$) z sorafenibem ($\leq 400 \text{ mg}$ dwa razy na dobę), z zachowaniem trzydniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed oraz w dniu podania paklitakselu/karboplatyny), nie powodowało znaczących skutków dla farmakokinetyki paklitakselu.

Jednoczesne podawanie paklitakselu (225 mg/m^2 , raz na 3 tygodnie) i karboplatyny ($\text{AUC}=6$) z sorafenibem (400 mg dwa razy na dobę, bez przerwy w stosowaniu sorafenibu) powodowało 47% zwiększenie ekspozycji na sorafenib, 29% zwiększenie ekspozycji na paklitaksel oraz 50% zwiększenie ekspozycji na 6-OH paklitaksel. Farmakokinetyka karboplatyny pozostawała bez zmian. Dane te wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki, kiedy paklitaksel i karboplatyna są podawane jednocześnie z sorafenibem z zachowaniem 3-dniowej przerwy w podawaniu sorafenibu (dwa dni przed i w dniu podania paklitakselu/karboplatyny). Znaczenie kliniczne zwiększenia ekspozycji na sorafenib i paklitaksel, z jednoczesnym podawaniem sorafenibu bez zastosowania przerwy w podawaniu tego leku, nie jest znane.

Kapecytabina

Podawanie kapecytabiny ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ dwa razy na dobę, w dniach 1-14 co 21 dni) oraz sorafenibu (200 lub 400 mg dwa razy na dobę, podawanie ciągle nieprzerywane) nie powodowało znaczących zmian ekspozycji na sorafenib, lecz powodowało 15-50% zwiększenie ekspozycji na kapecytabinę oraz 0-52% zwiększenie ekspozycji na 5-FU. Kliniczne znaczenie tych niewielkich do umiarkowanych wzrostów ekspozycji na kapecytabinę i 5-FU podczas jednoczesnego podawania sorafenibu nie jest znane.

Doksorubicyna / irynotekan

Jednoczesne podawanie sorafenibu z doksorubicyną powodowało zwiększenie jej AUC o 21 %. Sorafenib stosowany jednocześnie z irynotekaniem, którego aktywny metabolit SN-38 podlega dalszym przemianom w szlaku UGT1A1, powodował zwiększenie AUC SN-38 o 67 - 120 % i AUC irynotekanu o 26 - 42 %. Znaczenie kliniczne tych obserwacji pozostaje niewyjaśnione (patrz punkt 4.4).

Docetaksel

Jednoczesne podanie docetakselu (w jednorazowej dawce 75 lub 100 mg/m² pc. co 21 dni) i sorafenibu (w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub 400 mg dwa razy na dobę, codziennie od dnia 2 do 19 w 21-dniowym cyklu, z trzydniową przerwą w trakcie której podawano docetaksel) powodowało zwiększenie AUC docetakselu o 36 - 80 % oraz zwiększenie C_{max} docetakselu o 16 - 32 %. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania sorafenibu z docetakselem (patrz punkt 4.4).

Skojarzenie z innymi lekami

Neomycyna

Równoczesne podawanie neomycyny, leku przeciwbakteryjnego nie działającego ogólnoustrojowo, używanego w celu wyjałowienia przewodu pokarmowego, zakłóca krążenie jelitowo-wątrobowe sorafenibu (patrz punkt 5.2, Metabolizm i eliminacja), powodując zmniejszenie ekspozycji na sorafenib. U zdrowych ochotników poddanych 5-dniowemu leczeniu neomycyną średnia ekspozycja na sorafenib zmniejszyła się o 54%. Wpływ innych antybiotyków nie był badany, ale będzie prawdopodobnie zależał od ich zdolności do zaburzania funkcji mikroorganizmów wytwarzających glukuronidazę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania sorafenibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). U szczurów wykazano, że sorafenib i jego metabolity przenikają przez łożysko i należy przyjąć, że sorafenib doprowadza do uszkodzenia płodu. Sorafenibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że istnieje wyraźna konieczność, po szczegółowym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sorafenib przenika do mleka ludzkiego. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że sorafenib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka. Ponieważ sorafenib może zaburzać wzrost i rozwój niemowląt (patrz punkt 5.3), kobiety nie mogą karmić piersią podczas leczenia sorafenibem.

Płodność

Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że sorafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i u kobiet (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Nie ma dowodów, że sorafenib wpływa na taką zdolność.

4.8 Działania niepożądane

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były: zawał serca / niedokrwienie, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby wywołane przez lek, krwawienie i nadciśnienie tętnicze / przełom nadciśnieniowy.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, zmęczenie, łysienie, zakażenie, zespół ręka-stopa (odpowiadający zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej w MedDRA) i wysypka.

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu, zestawiono poniżej w tabeli 1, według klasyfikacji układów i narządów (wg MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1: Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych w ramach licznych badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|-------------------------------------|-------------------------------|---|---|------------------------|----------------------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | zakażenie | zapalenie mieszków włosowych | | | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | limfopenia | leukopenia neutropenia niedokrwistość małopłytkowość | | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka) reakcja anafilaktyczna | obrzęk naczynioruchowy | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | niedoczynność tarczycy | nadczynność tarczycy | | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | jadłowstręt hipofosfatemia | hipokalcemia hipokaliemia hiponatremia hipoglikemia | odwodnienie | | zespół rozpadu guza |
| Zaburzenia psychiczne | | depresja | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | obwodowa neuropatia czuciowa zaburzenia smaku | odwracalna tylna leukoencefalopatia* | | encefalopatia ^o |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | szumy uszne | | | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|--|---|---|---|------------------------------------|----------------------------------|
| Zaburzenia serca | | zastoinowa niewydolność serca* niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał* | | wydłużenie odcinka QT | |
| Zaburzenia naczyniowe | krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego*, układu oddechowego* oraz krwotok mózgowy*) nadciśnienie tętnicze | nagłe zaczerwienienie | przełom nadciśnieniowy* | | tętniak i rozwarstwienie tętnicy |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | wyciek z nosa dysfonia | zdarzenia przypominające śródmiąższowe choroby płuc* (zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane napromiowaniem, ostra niewydolność oddechowa, itp.) | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | biegunka nudności wymioty zaparcie | zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka) dyspepsja dysfagia choroba refluksowa przełyku | zapalenie trzustki zapalenie błony śluzowej żołądka perforacja przewodu pokarmowego* | | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | hiperbilirubinemia i żółtaczka zapalenie pęcherzyka żółciowego zapalenie dróg żółciowych | zapalenie wątroby wywołane lekiem* | |

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Częstość nieznana |
|---|--|--|---|--|-------------------|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | suchość skóry wysypka łysienie zespół ręka-stopa** rumień świąd | rogowiak kolczystokomórkowy / rak płaskokomórkowy skóry złuszczające zapalenie skóry trądzik łuszczenie się skóry hiperkeratoza | wyprysk rumień wielopostaciowy | zapalenie skóry wywołane wcześniejszym napromienianiem zespół <i>Stevensa-Johnsona</i> leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych toksyyczna nekroliza naskórka* | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | ból mięśniowy | ból stawów skurcze mięśni | | rabdomioliza | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | niewydolność nerek białkomocz | | zespół nerczycowy | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | zaburzenia erekcji | ginekomastia | | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | zmęczenie ból (w tym jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy) gorączka | astenia zespół grypopodobny zapalenie błon śluzowych | | | |
| Badania diagnostyczne | zmniejszenie masy ciała wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy | przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz | przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi nieprawidłowe wartości INR nieprawidłowy poziom protrombiny | | |

* Działania niepożądane, które mogą zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Te działania są niezbyt częste lub występują jeszcze rzadziej niż rzadko.

** Zespół ręka-stopa odpowiada zespołowi erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA

° Przypadki zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Dodatkowe informacje dotyczące wybranych działań niepożądanych

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniach klinicznych sponsorowanych przez podmiot zgłoszono jako działanie niepożądane występowanie zastoinowej niewydolności serca u 1,9% pacjentów leczonych sorafenibem (n= 2276). W badaniu o numerze protokołu 11213 (RCC – rak nerkowokomórkowy) zgłoszono występowanie zdarzeń niepożądanych potwierdzających zastoinową niewydolność serca u 1,7% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu o numerze protokołu 100554 (HCC – rak wątrobowokomórkowy) zdarzenie to zgłoszono u 0,99% osób leczonych sorafenibem oraz u 1,1% chorych otrzymujących placebo.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

W badaniach klinicznych pewne działania niepożądane leku, takie jak zespół ręka-stop, biegunka, łysienie, zmniejszenie masy ciała, nadciśnienie tętnicze, hipokalcemia i rogowiak kolczystokomórkowy/rak płaskokomórkowy skóry, występowały ze znacznie większą częstością u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy niż u pacjentów w badaniach raka nerkowokomórkowego i wątrobowokomórkowego.

Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych u pacjentów z HCC (badanie 3) i RCC (badanie 1)

Bardzo często opisywano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. Podwyższona aktywność lipazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE wystąpiła u 11 % i 9 % chorych w grupie otrzymującej sorafenib odpowiednio w badaniu 1 (RCC) i w badaniu 3 (HCC), w porównaniu z 7 % i 9 % pacjentów w odpowiednich grupach placebo. Podwyższenie aktywności amylazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE opisywano u 1 % i 2 % chorych w grupie otrzymującej sorafenib odpowiednio w badaniu 1 i badaniu 3, w porównaniu z 3 % pacjentów w każdej grupie placebo. Klinicznie jawne zapalenie trzustki stwierdzono u 2 spośród 451 chorych leczonych sorafenibem (stopień 4 wg CTCAE) w badaniu 1, u 1 spośród 297 chorych leczonych w badaniu 3 (stopień 2 wg CTCAE) i u 1 z 451 (stopień 2 wg CTCAE) w grupie placebo w ramach badania 1.

Hipofosfatemia była bardzo często stwierdzana w badaniach laboratoryjnych i zaobserwowano ją u 45 % i 35 % chorych otrzymujących sorafenib w porównaniu z 12 % i 11 % w odpowiednich grupach placebo. Hipofosfatemia stopnia 3 wg CTCAE (1 - 2 mg/dl) w badaniu 1 wystąpiła u 13 % leczonych sorafenibem i u 3 % pacjentów z grupy placebo, w badaniu 3 natomiast u 11 % chorych leczonych sorafenibem i 2 % pacjentów z grupy placebo. W badaniu 1 nie obserwowano hipofosfatemii stopnia 4 wg CTCAE (< 1 mg/dl) ani w grupie otrzymującej sorafenib ani w grupie placebo, a w badaniu 3 odnotowano 1 przypadek w grupie placebo. Etiologia hipofosfatemii związanej ze stosowaniem sorafenibu jest nieznaną.

Do nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, które występowały u ≥ 5 % chorych otrzymujących sorafenib należą limfopenia i neutropenia.

W badaniu 1 i badaniu 3 odnotowano hipokalcemię odpowiednio u 12% i 26,5% pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu z 7,5% i 14,8% pacjentów otrzymujących placebo. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło hipokalcemii małego stopnia (1 i 2 wg CTCAE). W badaniu 1 i badaniu 3 hipokalcemia stopnia 3 wg CTCAE (6,0 - 7,0 mg/dl) wystąpiła odpowiednio u 1,1% i 1,8% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,2% i 1,1% pacjentów otrzymujących placebo, a hipokalcemia stopnia 4 wg CTCAE (< 6,0 mg/dl) wystąpiła odpowiednio u 1,1% i 0,4% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,5% i 0% pacjentów otrzymujących placebo. Etiologia hipokalcemii związanej z sorafenibem nie jest znana.

W badaniach 1 i 3 zaobserwowano zmniejszone stężenie potasu odpowiednio u 5,4% i 9,5% pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu z 0,7% i 5,9% pacjentów otrzymujących placebo. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło hipokaliemii małego stopnia (1 wg CTCAE). W tych badaniach hipokaliemia stopnia 3 wg CTCAE wystąpiła u 1,1% i 0,4% pacjentów leczonych sorafenibem oraz u 0,2% i 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Nie zgłaszano hipokaliemii stopnia 4 wg CTCAE.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z DTC (badanie 5)

Hipokalcemię zgłaszano u 35,7% pacjentów leczonych sorafenibem w porównaniu z 11,0% pacjentów przyjmujących placebo. Większość zgłaszanych przypadków hipokalcemii była nasiloną w małym stopniu. Hipokalcemia stopnia 3. wg CTCAE wystąpiła u 6,8% pacjentów leczonych sorafenibem i 1,9% pacjentów w grupie otrzymującej placebo, a hipokalcemia stopnia 4. wg CTCAE wystąpiła u 3,4% pacjentów leczonych sorafenibem i 1,0% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Inne klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, obserwowane w badaniu 5, są przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2: Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych spowodowane leczeniem, zgłaszane w trakcie podwójnego zaślepienia badania u pacjentów z DTC (badanie 5)

| Parametr laboratoryjny (w % badanych próbek) | Sorafenib N=207 | | | Placebo N=209 | | |
|---|--------------------|------------|------------|--------------------|------------|------------|
| | Wszystkie stopnie* | Stopień 3* | Stopień 4* | Wszystkie stopnie* | Stopień 3* | Stopień 4* |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | | |
| Niedokrwistość | 30,9 | 0,5 | 0 | 23,4 | 0,5 | 0 |
| Małopłytkowość | 18,4 | 0 | 0 | 9,6 | 0 | 0 |
| Neutropenia | 19,8 | 0,5 | 0,5 | 12 | 0 | 0 |
| Limfopenia | 42 | 9,7 | 0,5 | 25,8 | 5,3 | 0 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | | | |
| Hipokaliemia | 17,9 | 1,9 | 0 | 2,4 | 0 | 0 |
| Hipofosfatemia** | 19,3 | 12,6 | 0 | 2,4 | 1,4 | 0 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | |
| Zwiększone stężenie bilirubiny | 8,7 | 0 | 0 | 4,8 | 0 | 0 |
| Zwiększona aktywność AlAT | 58,9 | 3,4 | 1,0 | 24,4 | 0 | 0 |
| Zwiększona aktywność AspAT | 53,6 | 1,0 | 1,0 | 14,8 | 0 | 0 |
| Badania diagnostyczne | | | | | | |
| Zwiększona aktywność amylazy | 12,6 | 2,4 | 1,4 | 6,2 | 0 | 1,0 |
| Zwiększona aktywność lipazy | 11,1 | 2,4 | 0 | 2,9 | 0,5 | 0 |

* Wspólne kryteria terminologiczne dotyczące działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), wersja 3.0

** Etiologia hipofosfatemii związanej z sorafenibem jest nieznana.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie przedawkowania sorafenibu. Najwyższa dawka sorafenibu oceniana klinicznie wynosiła 800 mg dwa razy na dobę. Zdarzenia niepożądane obserwowane po tej dawce obejmowały głównie biegunkę i zmiany skórne. W przypadku podejrzewania przedawkowania sorafenib należy odstawić i w razie potrzeby wdrożyć postępowanie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX02

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który *in vitro* i *in vivo* wykazuje działanie zarówno przeciwproliferacyjne, jak i przeciwiangiogenne.

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Sorafenib jest inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek guza *in vitro*. Sorafenib hamuje wzrost różnych ludzkich guzów nowotworowych w mysim modelu raka nerkowokomórkowego (przeszczep obcogatunkowy), czemu towarzyszy zmniejszenie angiogenezy nowotworowej. Sorafenib hamuje aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3) oraz w unaczynieniu guza (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- β). Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi.

Skuteczność kliniczna

Kliniczne bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sorafenibu były badane u pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) i u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (DTC).

Rak wątrobowokomórkowy

Badanie 3 (badanie 100554) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo badaniem III fazy i objęło 602 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym. Charakterystyka demograficzna oraz wyjściowy stan zaawansowania choroby w grupie otrzymującej sorafenib i grupie placebo były porównywalne w zakresie klasyfikacji ECOG (stopień 0: 54 % vs. 54 %; stopień 1: 38 % vs. 39 %; stopień 2: 8 % vs. 7 %), klasyfikacji TNM (stopień I: < 1 % vs. < 1 %; stopień II: 10,4 % vs. 8,3 %; stopień III: 37,8 % vs. 43,6 %; stopień IV: 50,8 % vs. 46,9 %), oraz klasyfikacji BCLC (stopień B: 18,1 % vs. 16,8 %; stopień C: 81,6 % vs. 83,2 %; stopień D: < 1 % vs. 0 %).

Badanie zostało przerwane, gdy wyniki zaplanowanej pośredniej analizy OS przekroczyły założony próg skuteczności. Analiza OS wykazała statystycznie istotną korzyść dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu do grupy placebo (HR: 0,69; p = 0,00058, patrz Tabela 3).

Badanie dostarczyło ograniczonej liczby danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu B wg klasyfikacji Child-Pugh, tylko jeden pacjent z zaburzeniami wątroby w stopniu C wg klasyfikacji Child-Pugh brał udział w badaniu.

Tabela 3: Wyniki dotyczące skuteczności z badania 3 (badanie 100554), rak wątrobowokomórkowy

| Ocena skuteczności | Sorafenib (N=299) | Placebo (N=303) | P-wartość | HR (95% CI) |
|--|----------------------|----------------------|-----------|----------------------|
| Przeżywalność ogólna (OS) [mediana, tygodnie (95% CI)] | 46,3 (40,9; 57,9) | 34,4 (29,4; 39,4) | 0,00058* | 0,69 (0,55; 0,87) |
| Czas do progresji (TTP) [mediana, tygodnie (95% CI)]** | 24,0 (18,0; 30,0) | 12,3 (11,7; 17,1) | 0,000007 | 0,58 (0,45; 0,74) |

CI= przedział ufności, HR= współczynnik ryzyka (sorafenib wobec placebo)

*statystycznie istotny przy wartości p poniżej wcześniej określonej wartości granicznej O'Brien Fleming wynoszącej 0,0077

**niezależna ocena radiologiczna

W drugim międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (Badanie 4, 11849) oceniano kliniczną korzyść ze stosowania sorafenibu u 226 pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym. Badanie to, przeprowadzone w Chinach, Korei i Tajwanie potwierdziło pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla sorafenibu (HR (OS): 0,68; p = 0,01414), który stwierdzono w Badaniu 3.

Analiza ryzyka w poszczególnych podgrupach w zależności od wcześniej określonych czynników stratyfikacji (wg. klasyfikacji ECOG, obecność lub brak makroskopowego naciekania naczyń krwionośnych i (lub) pozawątrobowy rozsiew choroby) dla obu badań - Badania 3 i 4 - wykazywała przewagę sorafenibu nad placebo we wszystkich podgrupach. Eksploracyjna analiza podgrup wskazywała na słabiej wyrażony efekt leczniczy u pacjentów z chorobą przerzutową w momencie włączenia do badania.

Rak nerkowokomórkowy

Bezpieczeństwo i skuteczność sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) oceniono w dwóch badaniach klinicznych:

Badanie 1 (badanie 11213) było wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie ślepą próbą kliniczną III fazy przeprowadzoną u 903 pacjentów. Włączono do niej wyłącznie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki oraz z małym i umiarkowanym ryzykiem wg MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: przeżywalność ogólna oraz przeżywalność bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival).

Około połowa chorych miała wartość 0 w skali wydolności ECOG, a połowa była w prognostycznej grupie o małym ryzyku wg MSKCC.

PFS oceniano z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST. Analizę PFS przeprowadzono przy 342 zdarzeniach końcowych dla 769 pacjentów. Mediana PFS wyniosła 167 dni dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej sorafenib w porównaniu do 84 dni w grupie przyjmującej placebo (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; p < 0,000001). Wiek pacjentów, grupa prognostyczna w/g MSKCC, ECOG PS oraz wcześniejsze leczenie nie miały wpływu na wielkość końcowego efektu terapeutycznego sorafenibu.

Pośrednią analizę (drugą pośrednią analizę) ogólnej przeżywalności przeprowadzono przy liczbie 367 zgonów, dla 903 pacjentów uczestniczących w badaniu. Nominalna wartość alfa dla tej analizy wyniosła 0,0094. Mediana przeżycia wyniosła 19,3 miesiąca dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu do 15,9 miesięcy dla pacjentów z grupy placebo (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; p = 0,015). W momencie tej analizy około 200 pacjentów zostało przeniesionych z grupy placebo do grupy przyjmującej sorafenib.

Badanie 2 było próbą kliniczną II fazy u pacjentów z przerzutami nowotworów złośliwych, w tym raka nerki (RCC), w której zaprzestawano terapii. Pacjenci otrzymujący sorafenib, u których stan choroby był stabilny zostali losowo przydzieleni do grupy placebo lub grupy kontynuującej terapię produktem sorafenib. Przeżywalność bez progresji choroby u pacjentów z RCC była znacząco dłuższa w grupie sorafenibu (163 dni) niż w grupie placebo (41 dni) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Zróźnicowany rak tarczycy (DTC)

Badanie 5 (badanie 14295) było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem III fazy i objęło 417 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami DTC opornym na leczenie jodem radioaktywnym. Przeżycie bez progresji choroby (PFS) oceniane z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST, było pierwszorzędnym punktem końcowym badania. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS), odsetek odpowiedzi nowotworu na leczenie i czas trwania odpowiedzi. Po progresji pacjenci mogli otrzymywać leczenie sorafenibem w próbie otwartej.

Pacjenci byli włączeni do badania, jeśli wystąpiła u nich progresja w ciągu 14 miesięcy przed włączeniem i mieli DTC oporny na leczenie jodem radioaktywnym (RAI, radioactive iodine). DTC oporny na RAI był zdefiniowany jako obecność zmiany bez wychwytu RAI na skanie RAI lub otrzymujący łączną dawkę RAI $\geq 22,2$ GBq lub jako obecność progresji po leczeniu RAI w ciągu 16 miesięcy od zakwalifikowania lub po dwóch leczeniach RAI w odstępie 16 miesięcy.

Wyjściowa demografia i charakterystyka pacjentów były dobrze zrównoważone dla obu grup terapeutycznych. Przerzuty występowały w płucach u 86%, węzłach chłonnych u 51% i kościach u 27% pacjentów. Mediana dostarczonej łącznej aktywności jodu radioaktywnego przed zakwalifikowaniem do badania wynosiła około 14,8 GBq. U większości pacjentów stwierdzono obecność raka brodawkowego (56,8%), następnie pęcherzykowego (25,4%) i słabo zróżnicowanego (9,6%).

Mediana czasu PFS wynosiła 10,8 miesiąca w grupie otrzymującej sorafenib w porównaniu z 5,8 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (HR=0,587; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,454; 0,758; jednostronna wartość $p < 0,0001$).

Wpływ sorafenibu na PFS był spójny niezależnie od obszaru geograficznego, wieku powyżej lub poniżej 60 lat, płci, podtypu histologicznego raka i obecności lub nieobecności przerzutów do kości.

W analizie przeżycia całkowitego przeprowadzonej 9 miesięcy po odcięciu danych dla końcowej analizy PFS nie było znamiennej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym między leczonymi grupami (HR wynosiło 0,884; 95% CI:0,633; 1,236, jednostronna wartość $p > 0,236$). W grupie otrzymującej sorafenib nie osiągnięto mediany OS, natomiast w grupie otrzymującej placebo mediana OS wyniosła 36,5 miesiąca. 157 (7%) pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania placebo i 61 (30%) pacjentów przydzielonych losowo do otrzymywania sorafenibu otrzymało leczenie sorafenibem w otwartej próbie.

Mediana czasu trwania leczenia w trakcie podwójnego zaślepienia wynosiła 46 tygodni (zakres 0,3-135) dla pacjentów otrzymujących sorafenib i 28 tygodni (zakres 1,7-132) dla pacjentów otrzymujących placebo.

Nie zaobserwowano żadnej odpowiedzi całkowitej (CR, *complete response*) wg RECIST. Całkowity odsetek odpowiedzi (CR + odpowiedź częściowa (PR, *partial response*), według niezależnej oceny radiologicznej, był większy w grupie otrzymującej sorafenib (24 pacjentów, 12,2%) niż w grupie otrzymującej placebo (1 pacjent, 0,5%), jednostronna wartość $p < 0,0001$. Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 309 dni (95% CI:226, 505 dni) u pacjentów leczonych sorafenibem, u których wystąpiła PR.

Analiza post-hoc podgrup według największego rozmiaru guza wykazała wpływ leczenia na PFS na korzyść sorafenibu względem placebo u pacjentów z największym rozmiarem guza 1,5 cm lub

większym [HR 0,54 (95% CI:0,41-0,71)], natomiast ilościowo mniejszy wpływ zgłaszano u pacjentów z rozmiarem guza mniejszym niż 1,5 cm [HR 0,87 (95% CI: 0,40-1,89)].

Analiza post-hoc podgrup według objawów raka tarczycy na początku badania wykazała wpływ leczenia na PFS na korzyść sorafenibu względem placebo u pacjentów z objawami raka i bez objawów. Współczynnik ryzyka dla przeżycia wolnego od progresji wyniósł 0,39 (95% CI: 0,21 – 0,72) u pacjentów z objawami raka na początku badania i 0,60 (95% CI: 0,45 – 0,81) u pacjentów bez objawów raka na początku badania.

Wydłużenie odcinka QT

W klinicznym badaniu farmakologicznym, pomiary QT/QTc zostały zarejestrowane w punkcie początkowym (przed leczeniem) oraz po leczeniu u 31 pacjentów. Po 28-dniowym cyklu leczenia, w momencie, gdy stężenie sorafenibu było największe, QTcB był wydłużony o 4 ± 19 msek., a QTcF o 9 ± 18 msek., w porównaniu z placebo w punkcie początkowym. Podczas monitorowania EKG po leczeniu, u żadnego pacjenta nie wystąpiło QTcB lub QTcF >500 msek. (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadkach raka nerki i miedniczki nerkowej [z wyłączeniem nerczaka niedojrzałego (nefroblastoma), nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, guza mezoblastycznego nerki, raka rdzeniastego nerki oraz guza rabdoidalnego nerki] oraz w przypadkach raka wątroby i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych [z wyłączeniem wątrobiaka (hepatoblastoma)] i zróżnicowanego raka tarczycy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu tabletek sorafenibu średnia względna biodostępność wynosi 38 - 49 % w porównaniu z roztworem do podawania doustnego. Całkowita biodostępność nie jest znana. Po podaniu doustnym sorafenib osiąga najwyższe stężenia w osoczu po około 3 godzinach. Wchłanianie sorafenibu podanego wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem było o 30 % mniejsze w porównaniu do podania leku na czczo.

Średnie wartości C_{max} i AUC zwiększały się mniej niż proporcjonalnie w dawkach większych niż 400 mg, podawanych dwa razy na dobę. Wiązanie sorafenibu z białkami ludzkiego osocza wynosi *in vitro* 99,5 %.

Wielokrotne podawanie sorafenibu przez 7 dni prowadziło do 2,5 do 7-krotnej kumulacji w porównaniu do podania pojedynczej dawki. Stężenie stacjonarne sorafenibu w osoczu uzyskuje się w ciągu 7 dni, a wskaźnik *peak to trough* dla średnich wartości stężeń jest mniejszy niż 2.

Stężenie stacjonarne sorafenibu podawanego w dawce 400 mg dwa razy na dobę oceniano u pacjentów z DTC, RCC i HCC. Największe średnie stężenie obserwowano u pacjentów z DTC (około dwukrotności stężenia obserwowanego u pacjentów z RCC i HCC), pomimo dużej zmienności pośród wszystkich rodzajów nowotworów. Przyczyna zwiększonego stężenia leku u pacjentów z DTC jest nieznaną.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania eliminacji sorafenibu wynosi w przybliżeniu 25 - 48 godzin. Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i ulega przemianom oksydacyjnym zależnym od CYP3A4 oraz przemianie do glukuronidów w wyniku działania UGT1A9. Sprzężony sorafenib może być rozszczepiony w przewodzie pokarmowym w wyniku działania bakteryjnej glukuronidazy, co umożliwia reabsorpcję niesprzężonej substancji czynnej. Wykazano, że jednoczesne podawanie neomycyny zakłóca ten proces, zmniejszając średnią biodostępność sorafenibu o 54%.

Sorafenib stanowi około 70 - 85 % krążących analizowanych substancji w osoczu w stanie stacjonarnym. Zidentyfikowano 8 metabolitów sorafenibu, spośród których 5 wykryto w osoczu. Głównym metabolitem sorafenibu krążącym w osoczu jest pirydino-N-tlenek, wykazujący *in vitro* aktywność podobną do sorafenibu. Metabolit ten stanowi około 9 - 16 % krążących analizowanych substancji w stanie stacjonarnym.

Po doustnym podaniu 100 mg sorafenibu w postaci roztworu odzyskano 96 % tej dawki w ciągu 14 dni, przy czym 77 % dawki było wydalone z kałem i 19 % z moczem w postaci glukuronidów. Niezmieniony sorafenib, stanowiący 51 % podanej dawki, wykryto w kale, lecz nie w moczu co wskazuje, że wydalanie substancji czynnej z żółcią w stanie niezmienionym może odgrywać rolę w eliminacji sorafenibu.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Analiza danych demograficznych wskazuje, że nie ma zależności pomiędzy farmakokinetyką i wiekiem (do 65 lat), płcią lub masą ciała.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę sorafenibu u dzieci i młodzieży.

Rasa

Nie ma żadnych klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce między osobami rasy kaukaskiej i rasy azjatyckiej.

Niewydolność nerek

W czterech badaniach klinicznych I fazy ekspozycja na sorafenib w stanie stacjonarnym była podobna u chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W badaniu farmakologii klinicznej (pojedyncza dawka 400 mg sorafenibu) nie stwierdzono zależności między ekspozycją na sorafenib a czynnością nerek u osób z prawidłowym ich funkcjonowaniem, łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności nerek. Nie ma danych dotyczących chorych, którzy wymagają dializowania.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), z niewydolnością wątroby stopnia A lub B wg klasyfikacji Child-Pugh (łagodna do umiarkowanej) wartości ekspozycji były porównywalne i mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzenia czynności wątroby. Farmakokinetyka sorafenibu u chorych z niewydolnością wątroby wg klasyfikacji Child-Pugh, stopień A i B, bez raka wątrobowokomórkowego była podobna do farmakokinetyki u zdrowych ochotników. Nie ma danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i w tej populacji pacjentów ekspozycja może być zwiększona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa sorafenibu oceniono u myszy, szczurów, psów i królików. Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu leku ujawniły pewne zmiany (zwyrodnienia i regeneracje) w różnych narządach, przy wartości ekspozycji poniżej przewidywanej ekspozycji klinicznej (na podstawie porównań AUC).

Po podawaniu wielokrotnym młodym i rosnącym psom stwierdzono wpływ na kości i zęby przy ekspozycjach poniżej klinicznej wartości ekspozycji. Zmiany obejmowały nierówne pogrubienie płytki wzrostowej kości udowej, ubogokomórkowość szpiku w sąsiedztwie zmienionej płytki wzrostowej oraz zmiany w składzie zębiny. Podobne efekty nie wystąpiły u dorosłych psów.

Przeprowadzono standardowy program badań oceniających genotoksyczność, w których uzyskano potwierdzające wyniki, gdyż zaobserwowano zwiększenie liczby strukturalnych aberracji chromosomowych w teście *in vitro* komórek ssaków (CHO, jajnik chomika chińskiego) oceniającym klastogenność w obecności pobudzenia metabolicznego. Sorafenib nie cechował się genotoksycznością w teście Ames ani mikrojądrowym teście *in vivo* u myszy. Jeden z produktów pośrednich, powstający w trakcie produkcji leku, który jest obecny w ostatecznej substancji czynnej leku (< 0,15 %), wykazywał działanie mutagenenne w bakteryjnym teście komórkowym *in vitro* (test Ames). Serie sorafenibu badane w standardowym zestawie testów genotoksyczności zawierały 0,34 % PAPE.

Nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze sorafenibu.

Nie przeprowadzono odrębnych badań na zwierzętach, oceniających wpływ leku na płodność. Można jednak oczekiwać niekorzystnego wpływu na płodność męską i żeńską, ponieważ w badaniach z podawaniem zwierzętom dawek wielokrotnych wykazano zmiany w zakresie męskich i żeńskich narządów rozrodczych przy ekspozycji poniżej przewidywanej wartości ekspozycji klinicznej (na podstawie AUC). Typowe zmiany obejmowały cechy zwyrodnienia i opóźnienia rozwoju jąder, najądrzy, prostaty i pęcherzyków nasiennych u szczurów. U samic szczura stwierdzano martwicę centralną ciałek żółtych i zahamowanie rozwoju pęcherzyków w jajnikach. U psów obserwowano zmiany wsteczne cewek nasiennych i oligospermie.

Po podaniu szczurom i królikom sorafenib wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne przy ekspozycji poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej. Działanie to obejmowało zmniejszenie masy ciała matek i płodów, zwiększenie liczby resorpcji płodów oraz zwiększenie liczby wad wrodzonych zarówno zewnętrznych jak i narządów wewnętrznych.

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że tozylan sorafenibu może być trwały, zdolny do bioakumulacji i toksyczny dla środowiska. Ocena ryzyka dla środowiska jest dostępna w EPAR tego leku (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Sodu kroskarmeloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol (3350)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

112 tabletek powlekanych (4 x 28) w przezroczystych blistrach (PP/aluminium).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt leczniczy może wykazywać potencjalne ryzyko dla środowiska. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/342/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lipca 2006

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nexavar 200 mg tabletki powlekane
sorafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 200 mg sorafenibu (w postaci tozylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

112 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/06/342/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Nexavar 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexavar 200 mg tabletki
sorafenib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Nexavar 200 mg tabletki powlekane sorafenib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Nexavar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nexavar
3. Jak przyjmować lek Nexavar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nexavar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Nexavar i w jakim celu się go stosuje

Nexavar stosuje się w leczeniu raka wątroby (*rak wątrobowokomórkowy*).

Nexavar stosuje się również w leczeniu raka nerki w zaawansowanym stadium (*zaawansowany rak nerkowokomórkowy*) u pacjentów, u których standardowa terapia nie przyniosła efektów w postaci zatrzymania choroby lub gdy uznano, że nie jest ona wskazana.

Nexavar stosuje się w leczeniu raka tarczycy (*zróżnicowany rak tarczycy*).

Nexavar jest tak zwanym *inhibitorem wielokinazowym*. Działa w ten sposób, że zmniejsza tempo wzrostu komórek rakowych i odcina dopływ krwi, który podtrzymuje rozwój komórek raka.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Nexavar

Kiedy nie przyjmować leku Nexavar

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na sorafenib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Nexavar należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Nexavar

- Jeśli wystąpią **zmiany na skórze**. Nexavar może powodować wysypkę i reakcje skórne, zwłaszcza na dłoniach i stopach. Zwykle zmiany te mogą być leczone przez lekarza prowadzącego. Jeśli nie ustępują, lekarz może czasowo przerwać leczenie lekiem Nexavar lub zaprzestać go całkowicie.
- Jeśli osoba, której przepisano lek, ma **podwyższone ciśnienie tętnicze**. Nexavar może podwyższać ciśnienie krwi. Lekarz prowadzący będzie sprawdzał wartości ciśnienia i w przypadku ich podwyższenia może podać leki, aby je obniżyć.
- **Jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka** (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) **lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego**.

- **Jeśli osoba, której przepisano lek choruje na cukrzycę.** U pacjentów z cukrzycą należy regularnie sprawdzać poziom cukru we krwi, aby ocenić, czy dawkę leku przeciwcukrzycowego należy dostosować w celu zminimalizowania ryzyka zmniejszenia poziomu cukru we krwi.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek **krwawienia** albo jeśli osoba, której przepisano Nexavar **przyjmuje warfarynę lub fenprokumon**. Leczenie lekiem Nexavar może zwiększać ryzyko krwawień. Osoba przyjmująca warfarynę lub fenprokumon, które zmniejszają krzepliwość krwi aby zapobiec zakrzepom, może mieć zwiększone ryzyko krwawienia.
- Jeśli występują **bóle w klatce piersiowej lub problemy z sercem** lekarz może uznać za konieczne przerwanie leczenia lekiem Nexavar lub całkowite jego zaprzestanie.
- Jeśli występują **zaburzenia ze strony serca**, takie jak nieprawidłowa czynność elektryczna, nazywana „wydłużeniem odcinka QT”.
- Jeżeli **planuje się zabieg chirurgiczny lub niedawno przeprowadzono operację**. Nexavar może wpływać na sposób gojenia się rany. Zazwyczaj przestaje się przyjmować Nexavar w przypadku operacji. Lekarz prowadzący zdecyduje, kiedy powrócić do leczenia lekiem Nexavar.
- **Jeżeli osoba, której przepisano Nexavar, przyjmuje także irynotekan lub otrzymuje docetaksel**, które również są lekami przeznaczonymi do leczenia raka. Nexavar może nasilać ich działanie, a zwłaszcza działania niepożądane.
- **Jeśli przyjmuje się neomycynę lub inne antybiotyki** skuteczność leku Nexavar może ulec zmniejszeniu.
- Jeśli występuje **poważne zaburzenie czynności wątroby** mogą wystąpić poważniejsze działania niepożądane w trakcie przyjmowania leku.
- **W przypadku osłabionej czynności nerek**, lekarz przeprowadzi monitorowanie bilansu płynów ustrojowych oraz elektrolitów.
- **Płodność.** Nexavar może zmniejszać płodność zarówno u mężczyzn jak i kobiet. Wszelkie kwestie związane z płodnością należy omówić z lekarzem.
- **Perforacja przewodu pokarmowego.** W trakcie leczenia może wystąpić przerwanie ciągłości ściany przewodu pokarmowego (patrz też punkt 4: *Możliwe działania niepożądane*). W tym przypadku lekarz zaleci przerwanie leczenia.
- **Jeśli występuje rak tarczycy**, lekarz będzie monitorować stężenie wapnia i hormonów tarczycy we krwi.
- **Jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ może to być choroba zagrażająca życiu:** nudności, duszność, nieregularne bicie serca, kurcze mięśni, drgawki, zmętnienie moczu i zmęczenie. Objawy takie mogą być wywołane przez grupę metabolicznych powikłań, które mogą wystąpić w trakcie leczenia nowotworu, spowodowanych przez produkty rozpadu umierających komórek nowotworowych [zespół rozpadu guza (TLS)] i mogą prowadzić do zaburzeń czynności nerek oraz do ostrej niewydolności nerek (patrz też punkt 4. *Możliwe działania niepożądane*).

Należy powiadomić lekarza, jeśli którakolwiek z wymienionych wyżej okoliczności dotyczy osoby, której przepisano Nexavar. W tych przypadkach może być potrzebne odpowiednie leczenie, lekarz może zdecydować o zmianie dawkowania leku Nexavar lub o całkowitym zaprzestaniu jego stosowania (patrz też punkt 4: *Możliwe działania niepożądane*).

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie przeprowadzono badań na temat stosowania leku Nexavar przez dzieci i młodzież.

Nexavar a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Nexavar, lub też ich działanie może być zmienione przez Nexavar. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, o jakichkolwiek lekach z poniższej listy i jakichkolwiek innych lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty:

- Ryfampicyna, neomycyna lub inne leki stosowane do leczenia zakażeń (**antybiotyki**)
- Ziele dziurawca, stosowane w leczeniu **depresji**
- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital, leki stosowane w **padaczce** i innych chorobach
- Deksametazon, **kortykosteroid** podawany w różnych chorobach
- Warfaryna lub fenprokumon, leki przeciwzakrzepowe podawane w celu **zapobiegania zakrzepom**

- Doksorubicyna, kapecytabina, docetaksel, paklitaksel i irynotekan – **leki przeciwnowotworowe**
- Digoksyna, stosowana w leczeniu łagodnej i umiarkowanej **niewydolności serca**

Ciąża i karmienie piersią

Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania leku Nexavar. Jeśli istnieje możliwość, że pacjentka mogłaby zajść w ciążę powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia. Jeśli pacjentka zaszła w ciążę w trakcie terapii powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem, który zdecyduje czy można kontynuować leczenie.

Nie wolno karmić piersią w trakcie stosowania leku Nexavar, ponieważ sorafenib może wpłynąć na wzrost i rozwój dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych wskazujących, że Nexavar może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nexavar zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

3. Jak przyjmować lek Nexavar

Zalecana dawka leku Nexavar u dorosłych to dwa razy dziennie po dwie tabletki zawierające po 200 mg.

Odpowiada to dawce dobowej 800 mg lub czterem tabletkom.

Nexavar należy połykać, popijając szklanką wody, na czczo lub z posiłkami o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczu. Nie należy przyjmować leku z wysokotłuszczowymi posiłkami, ponieważ może to obniżać skuteczność leku Nexavar. W przypadku planowania posiłku o dużej zawartości tłuszczu tabletki należy przyjąć przynajmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ważne jest, aby każdego dnia przyjmować ten lek mniej więcej o podobnej porze tak, żeby zapewnić stałą ilość leku w krążeniu.

Ten lek stosuje się zazwyczaj tak długo, jak długo przynosi on korzyści kliniczne oraz jak długo przyjmująca go osoba nie doświadcza niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Nexavar

Natychmiast należy powiadomić lekarza, jeżeli osoba, której przepisano Nexavar (lub ktokolwiek inny) przyjęła dawkę większą od zalecanej. Przyjęcie leku Nexavar w zbyt dużej ilości może zwiększyć zagrożenie wystąpienia działań niepożądanych lub je nasilić, zwłaszcza biegunkę i odczyny skórne. Lekarz może zalecić zaprzestanie leczenia tym lekiem.

Pominięcie przyjęcia leku Nexavar

Jeżeli pacjent opuści jedną dawkę, należy ją przyjąć tak szybko, jak tylko sobie o tym przypomni. Jeśli termin przyjęcia kolejnej dawki jest bliski, należy pominąć opuszczoną dawkę i kontynuować leczenie jak dotychczas. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętych pojedynczych dawek.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lek ten może również wpływać na wyniki niektórych badań krwi.

Bardzo często:

Mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób

- biegunka
- nudności (*mdłości*)
- uczucie osłabienia lub zmęczenia (*zmęczenie*)
- ból (w tym ból w jamie ustnej, ból brzucha, kości, głowy, bóle nowotworowe)
- wypadanie włosów (*łysienie*)
- zaczerwienienie lub bolesność dłoni lub stóp (*zespół ręka-stopą*)
- świąd lub wysypka
- wymioty
- krwawienie (w tym krwawienia mózgowie, ze ściany jelita, z dróg oddechowych, *krwotok*)
- podwyższone ciśnienie tętnicze lub okresowe wzrosty ciśnienia krwi (*nadciśnienie tętnicze*)
- zakażenia
- utrata apetytu (*jadłowstręt*)
- zaparcia
- ból stawów (*artralgia*)
- gorączka
- utrata masy ciała
- sucha skóra

Często:

Mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

- dolegliwości grypopodobne
- niestrawność (*dyspepsja*)
- trudności w połykaniu (*dysfagia*)
- zapalenie lub suchość w jamie ustnej, ból języka (*zapalenie jamy ustnej i zapalenie błon śluzowych*)
- małe stężenie wapnia we krwi (*hipokalcemia*)
- małe stężenie potasu we krwi (*hipokaliemia*)
- małe stężenie cukru we krwi (*hipoglikemia*)
- ból mięśni (*mialgia*)
- zaburzenia czucia w palcach rąk i stóp, także mrowienie lub drętwienie (*obwodowa neuropatia czuciowa*)
- depresja
- zaburzenia erekcji (*impotencja*)
- zmiana głosu (*dysfonia*)
- trądzik
- cechy zapalenia skóry, skóra sucha i łuszcząca się (*zapalenie skóry, łuszczenie skóry*)
- niewydolność serca
- atak serca (*zawał serca*) lub ból w klatce piersiowej
- szumy uszne (*dzwonienie w uchu*)
- niewydolność nerek
- wyjątkowo duże stężenie białka w moczu (*białkomocz*)
- ogólne osłabienie lub utrata siły (*astenia*)
- zmniejszenie liczby białych krwinek (*leukopenia i neutropenia*)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*)
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość)
- zapalenie mieszków włosowych (*folliculitis*)
- zmniejszona aktywność tarczycy (*niedoczynność tarczycy*)
- małe stężenie sodu we krwi (*hiponatremia*)
- zaburzenia smaku (*dysgeusia*)
- zaczerwienienie twarzy i często innych obszarów skóry (*nagle zaczerwienienie*)
- wodnisty wyciek z nosa (*wodnisty nieżyt nosa*)
- zgaga (*choroba refluksowa przełyku*)
- rak skóry (*rogowiak koleczystokomórkowy/rak płaskokomórkowy skóry*)
- pogrubienie zewnętrznej warstwy skóry (*hiperkeratoza*)

- nagłe, mimowolne skurcze mięśni (*skurcze mięśni*)

Niezbyt często:

Mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

- zapalenie błony śluzowej (*wyściółki*) żołądka
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki, stan zapalny pęcherzyka żółciowego i (lub) dróg żółciowych
- zażółcenie skóry lub oczu (*żółtaczką*) spowodowana wysokimi stężeniami barwników żółci (*hiperbilirubinemia*)
- odczyny uczuleniowe (w tym reakcje ze strony skóry i katar sienny)
- odwodnienie
- powiększenie piersi (*ginekomastia*)
- trudności w oddychaniu (*choroba płuc*)
- wyprysk (*egzema*)
- zwiększona aktywność tarczycy (*nadczynność tarczycy*)
- liczne różnorodne wykwity skórne (*rumień wielopostaciowy*)
- wyjątkowo wysokie ciśnienie krwi
- przebicie ściany jelita (*perforacja przewodu pokarmowego*)
- odwracalny obrzęk tylnej części mózgu, który może być związany z bólem głowy, zaburzeniami świadomości, drgawkami oraz zaburzeniami widzenia, w tym z utratą wzroku (*odwracalna tylna leukoencefalopatia*)
- nagła, ciężka reakcja alergiczna (*reakcja anafilaktyczna*)

Rzadko:

Mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób

- reakcja alergiczna z obrzękiem skóry (np. twarzy, języka), która może powodować trudności w oddychaniu lub połykaniu (*obrzęk naczynioruchowy*)
- nieprawidłowy rytm serca (*wydłużenie odcinka QT*)
- zapalenie wątroby, które może wywołać nudności, wymioty, ból brzucha i żółtaczkę (*zapalenie wątroby wywołane lekiem*)
- wysypka o typie oparzenia słonecznego, która może występować na skórze wcześniej poddanej radioterapii, jej nasilenie może być ciężkie (*zapalenie skóry wywołane napromienianiem*)
- ciężkie reakcje skórne i (lub) ze strony błon śluzowych, w tym bolesne pęcherze i gorączka, w tym zaś rozległe odwarstwienie skóry (*zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka*)
- nieprawidłowy rozpad tkanki mięśniowej, który może prowadzić do zaburzenia czynności nerek (*rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, rabdomioliza*)
- uszkodzenie nerek powodujące utratę dużych ilości białka (*zespół nerczycowy*)
- zapalenie naczyń w skórze, co może spowodować wysypkę (*leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych*)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zaburzenia funkcji mózgu, z którymi mogą być związane, np. senność, zmiany w zachowaniu lub dezorientacja (*encefalopatia*)
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (*tętniak i rozwarstwienie tętnicy*)
- nudności, duszności, nieregularne bicie serca, kurcze mięśni, drgawki, zmętnienie moczu i zmęczenie [*zespół rozpadu guza (TLS)*] (patrz punkt 2)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Nexavar

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP), i na każdym blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać tego leku w temperaturze powyżej 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Nexavar

- Substancją **czynną** leku jest sorafenib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 200 mg sorafenibu (w postaci tozylanu).
- **Pozostałe** składniki to:
rdzeń tabletki: kroskarmeloza sodowa, celuloza mikrokrystaliczna, hypromeloza, laurylosiarczan sodowy, magnezu stearynian.
otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Nexavar i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Nexavar po 200 mg są czerwone i okrągłe, oznaczone logo firmy Bayer po jednej stronie i „200” po drugiej. Pakowane są po 112 sztuk w blistry z nadrukowanymi skrótami nazw dni tygodnia: cztery przezroczyste blistry po 28 tabletek każdy.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wytwórca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел.: +359 02-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386 (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 (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.