

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nexavar 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg sorafenibum (ve formě tosylátu).

Pomocné látky viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Červené, kulaté, bikonvexní potahované tablety, označené na jedné straně logem Bayer (kříž) a na druhé straně „200“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hepatocelulární karcinom

Nexavar je indikován pro léčbu hepatocelulárního karcinomu (viz bod 5.1).

Renální karcinom

Přípravek Nexavar je indikován pro léčbu pacientů s pokročilým zhoubným nádorem ledvin, u nichž předchozí léčba založená na interferonu-alfa nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro ně nevhodná.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Nexavar by měla probíhat pod dohledem lékaře majícího zkušenosti v oblasti antikancerózní léčby.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Nexavar pro dospělé je 400 mg (dvě tablety po 200 mg) dvakrát denně (to odpovídá celkové denní dávce 800 mg).

Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit, nebo dokud nenastane neakceptovatelná toxicita.

Úprava dávkování

V případě výskytu očekávaných nežádoucích účinků přípravku může být nezbytné přechodně léčbu přerušit nebo dávky přípravku Nexavar snížit. Pakliže je snížení dávky nezbytné, má být dávka Nexavaru redukována na dvě tablety o obsahu 200 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

U dětí a adolescentů (ve věku < 18let) nebyla bezpečnost a účinnost přípravku Nexavar dosud studována. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší pacienti

Není třeba žádná úprava dávkování u starších pacientů (pacienti ve věku nad 65 let).

Zhoršená funkce ledvin

U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání u pacientů, jejichž stav vyžaduje dialýzu (viz bod 5.2).

U pacientů s rizikem poruchy funkce ledvin se doporučuje monitorovat bilanci tekutin a elektrolyty.

Zhoršená funkce jater

Dávkování není třeba upravovat pro pacienty s Child Pugh A nebo B (mírně až středně) zhoršenou funkcí jater. Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání u pacientů s Child Pugh C (těžkou) poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Pro perorální podání.

Doporučuje se, aby sorafenib byl podáván bez jídla, nebo s nízkou, případně mírně tučným jídlem. Jestliže pacient zamýšlí jíst jídlo bohaté na tuky, tablety sorafenibu by měly být podány nejméně 1 hodinu před jídlem, nebo 2 hodiny po jídle. Tableta má být zapita sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku obsaženou v přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dermatologická toxicita

Kožní reakce na dlaních a chodidlech (palmoplantární erytrodysestezie) a vyrážka představují nejčastější nežádoucí účinky při léčbě přípravkem Nexavar. Vyrážka a kožní reakce na dlaních a chodidlech jsou obvykle CTC (Common Toxicity Criteria) třídy 1 a 2 a obvykle se vyskytují v průběhu prvních šesti týdnů léčby přípravkem Nexavar. Léčba dermatologické toxicity může zahrnovat lokální terapii pro symptomatickou úlevu, přechodné přerušení léčby a/nebo úpravou dávky přípravku Nexavar, případně v případech těžkých či přetrvávajících příznaků, trvalé přerušení léčby přípravkem Nexavar (viz bod 4.8).

Hypertenze

Byla pozorována zvýšená incidence arteriální hypertenze u pacientů léčených přípravkem Nexavar. Hypertenze byla většinou mírného až středně závažného charakteru, k jejímu vzniku docházelo brzy po započetí léčby a bylo jí možné upravit standardní antihypertenzní terapií. Krevní tlak by měl být pravidelně sledován a v případě potřeby upravován, v souladu se standardními léčebnými postupy. V případech těžké či přetrvávající hypertenze, nebo při hypertenzní krizi, kdy selhala antihypertenzní terapie, by mělo být zváženo trvalé přerušení léčby přípravkem Nexavar (viz bod 4.8).

Krvácení

Po podání přípravku Nexavar může dojít k zvýšení rizika krvácení. Pakliže dojde k výskytu krvácení vyžadujícího léčbu, doporučuje se zvážet trvalé přerušení léčby přípravkem Nexavar (viz bod 4.8).

Srdeční ischemie a/nebo infarkt

V rámci randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie (studie 1, viz bod 5.1) byl zaznamenán zvýšený výskyt (4,9 %) případů srdeční ischemie/infarktu, vyžadujících okamžitou léčbu u skupiny pacientů léčených přípravkem Nexavar, oproti výskytu takových případů v placebo skupině (0,4 %). Ve studii 3 (viz bod 5.1) byla incidence případů srdeční ischemie/infarktu, které měly souvislost s léčbou, u skupiny pacientů léčených Nexavarem 2,7 % ve srovnání s 1,3 % v placebo skupině. Pacienti s nestabilním onemocněním koronárních tepen nebo nedávným infarktem myokardu byli z těchto studií vyloučeni. U pacientů, u kterých dojde ke vzniku srdeční ischemie a/nebo infarktu by mělo být zváženo přechodné nebo trvalé přerušení léčby přípravkem Nexavar (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

Ukázalo se, že Nexavar prodlužuje QT/QTc interval (viz bod 5.10), což může vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií. Sorafenib je třeba podávat s opatrností u pacientů, u kterých se rozvinulo

nebo u kterých by se mohlo rozvinout prodloužení intervalu QTc, jako u pacientů se syndromem vrozeného dlouhého QT, u pacientů léčených vysokými kumulativními dávkami antracyklinové terapie, u pacientů užívajících určité antiarytmické léčivé přípravky nebo jiné léčivé přípravky vedoucí k prodloužení QT a u pacientů s poruchou elektrolytů jako hypokalémie, hypokalcémie nebo hypomagnesémie. Pokud těmto pacientům Nexavar podává, je nutné zvážit pravidelné monitorování s kontrolou elektrokardiogramu a hodnot elektrolytů (magnesium, kalium, kalcium) během léčby.

Gastrointestinální perforace

Gastrointestinální perforace je méně často se vyskytující příhodou a její výskyt byl hlášen u méně než 1% pacientů užívajících sorafenib. V některých případech nebyla spojena se zjevným intra-abdominálním tumorem. Terapie sorafenibem by měla být přerušena (viz bod 4.8).

Zhoršená funkce jater

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku u pacientů s těžkým (Child Pugh C) poškozením funkce jater. Protože se sorafenib eliminuje převážně játry, expozice může být zvýšená u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (viz body 4.2 a 5.2).

Společné podávání s warfarinem

Občasné krvácivé příhody nebo zvýšené INR (International Normalized Ratio) bylo zjištěno u některých pacientů, kteří užívali warfarin a zároveň přípravek Nexavar. U pacientů, kteří současně užívají warfarin nebo fenpropakumon by měly být pravidelně sledovány změny protrombinového času, INR nebo klinické epizody krvácení (viz body 4.5 a 4.8).

Zhoršení hojení ran

Nebyly vykonány žádné formální studie na zjištění efektu sorafenibu na hojení ran. Přechodné přerušení léčby přípravkem Nexavar je doporučováno z preventivních důvodů u pacientů podstupujících vážný chirurgický zákrok. Pro určení doby obnovení léčby po vážných chirurgických zákrocích je klinická zkušenost omezená. Proto musí být rozhodnutí opět začít terapii přípravkem Nexavar po vážných chirurgických zákrocích provedeno na základě klinického posouzení adekvátního zahojení ran.

Starší pacienti

Zkušenost s používáním přípravku Nexavar u starších pacientů je omezená. Byly hlášeny případy renálního selhání. Monitorování funkce ledvin by mělo být zváženo.

Renální karcinom

Pacienti s vysokým rizikem podle MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognostické skupiny nebyli zahrnuti do fáze III klinické studie s renálním karcinomem (viz studie 1 v bodě 5.1); a poměr benefit-riziko nebyl u těchto pacientů hodnocen.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Obezřetnost je doporučována při současném podávání přípravku Nexavar společně s látkami, které jsou metabolizovány/eliminovány převážně cestou UGT1A1 (např. irinotecan) nebo cestou UGT1A9 (viz bod 4.5).

Při současném podávání sorafenibu a docetaxelu se doporučuje obezřetnost (viz bod 4.5).

Současné podávání neomycinu nebo jiných antibiotik, která způsobují výrazné ekologické poruchy gastrointestinální mikroflory, může vést ke snížení biologické dostupnosti sorafenibu (viz bod 4.5). Před zahájením léčby antibiotiky by mělo být zváženo riziko snížení plasmatické koncentrace sorafenibu.

V případě pacientů s karcinomem plic z dlaždicových buněk, kteří byli léčeni sorafenibem a současně chemoterapiemi založenými na platině, byla hlášena vyšší mortalita. Ve dvou randomizovaných studiích s pacienty s nemalobuněčným karcinomem plic byla v podskupině pacientů s karcinomem z dlaždicových buněk, léčených sorafenibem v kombinaci s paklitaxelem/karboplatinou, zjištěna hodnota HR pro celkové přežití 1,81 (95% CI 1,19;2,74) a v případě kombinace sorafenibu s

gemcitabinem/cisplatinou 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Nepřevažovala jednotná příčina smrti, nicméně u pacientů léčených sorafenibem a současně chemoterapiemi založenými na platině, byla pozorována zvýšená incidence těchto nežádoucích účinků: respirační selhání, krvácení a infekce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Induktory metabolických enzymů

Podávání rifampicinu po dobu 5 dnů před podáním jednotlivé dávky sorafenibu mělo za následek snížení AUC sorafenibu v průměru o 37 %. Jiné induktory aktivity CYP3A4 a/nebo glukuronidace (např. *Hypericum perforatum*, známé jako třezalka tečkovaná, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a dexametason) mohou také urychlit metabolismus sorafenibu a tak snížit jeho koncentraci.

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silný inhibitor CYP3A4, podávaný jednou denně po dobu 7 dnů zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví nezměnil střední hodnotu AUC po podání jednorázové dávky 50mg sorafenibu. Z těchto dat lze usuzovat, že klinická farmakokinetická interakce sorafenibu s CYP3A4 inhibitory je nepravděpodobná.

Substráty CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C19

Sorafenib inhibuje *in vitro* CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C19 s podobnou silou. V klinických farmakologických studiích však současné podávání sorafenibu 400 mg dvakrát denně s cyklofosfamidem, substrátem pro CYP2B6, nebo s paklitaxelem, substrátem pro CYP2C8, nevedlo ke klinicky významné inhibici. Tyto údaje naznačují, že sorafenib v doporučené dávce 400 mg dvakrát denně nemusí být *in vivo* inhibitor CYP2B6 nebo CYP2C8.

Dále, současná léčba sorafenibem spolu s warfarinem, substrátem CYP2C9, nezpůsobila změnu ve střední hodnotě PT-INR oproti placebu. Proto lze také očekávat, že riziko pro klinicky významnou *in vivo* inhibici CYP2C9 sorafenibem je nízké. Přesto by hodnota INR u pacientů užívajících warfarin nebo fenprokumon měla být pravidelně kontrolována (viz. bod 4.4).

Substráty CYP2C9

Sorafenib *in vitro* inhiboval CYP2C9. Není vyloučeno, že může zvýšit koncentrace současně podávaných substrátů CYP2C9. Současná léčba přípravkem Nexavar a warfarinem, substrátem CYP2C9, nezpůsobila změnu ve střední hodnotě PT-INR oproti placebu. Přesto by hodnota INR u pacientů užívajících warfarin nebo fenprokumon měla být pravidelně kontrolována (viz. bod 4.4).

Substráty CYP2B6 a CYP2C8

Sorafenib *in vitro* inhiboval CYP2B6 a CYP2C8. Klinický význam inhibice CYP2B6 nebyl zhodnocen. Nelze vyloučit, že při současném podávání může sorafenib zapříčinit vzrůst koncentrací substrátů CYP2B6 (např. bupropion, cyklofosfamid, efavirenz, ifosfamide, metadon).

V klinické studii mělo současné podání sorafenibu s paklitaxelem za následek zvýšení expozice 6-OH paklitaxelu, což je aktivní metabolit paklitaxelu, který je tvořen CYP2C8, namísto jejího snížení. Tato data naznačují, že sorafenib možná není *in vivo* inhibitorem CYP2C8.

Substráty CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19

Současné podávání sorafenibu a midazolamu, dextrometorfanu nebo omeprazolu, jež jsou substráty pro cytochromy CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19, neovlivnily expozici těchto látek. To ukazuje, že sorafenib není ani inhibitorem ani induktorem těchto izoenzymů cytochromu P450. Proto je klinická farmakokinetická interakce sorafenibu se substráty těchto enzymů nepravděpodobná.

Substráty UGT1A1 a UGT1A9

In vitro sorafenib inhibuje glukuronidaci zprostředkovanou UGT1A1 a UGT1A9. Klinický význam těchto poznatků není znám (viz. níže a bod 4.4).

In vitro studie indukce CYP enzymů

Hodnoty aktivit CYP1A2 a CYP3A4 se po léčbě kultivovaných lidských hepatocytů sorafenibem nezměnily, což naznačuje, že sorafenib pravděpodobně není induktorem CYP1A2 a CYP3A4.

Substráty P-gp

In vitro sorafenib prokazoval inhibici transportního proteinu p-glykoproteinu (P-gp). Zvýšení plasmatické koncentrace substrátů P-gp jako je digoxin nelze při současném podávání sorafenibu vyloučit.

Kombinace s jinými antineoplastickými látkami

V rámci klinických studií byl přípravek Nexavar podáván s rozličnými jinými antineoplastickými látkami, jako jsou kupříkladu gemcitabin, cisplatina, oxaliplatina, paklitaxel, karboplatina, kapecitabin, doxorubicin, irinotekan, docetaxel a cyklofosamid, přičemž bylo použito jejich běžné dávkování. Sorafenib klinicky významně neovlivnil farmakokinetiku gemcitabinu, cisplatinu, oxaliplatinu ani cyklofosfamidu.

Paklitaxel/karboplatina

Podání paklitaxelu (225 mg/m²) a karboplatiny (AUC = 6) se sorafenibem (≤ 400 mg dvakrát denně), s přerušením podávání sorafenibu na 3 dny (dva dny před a v den podání paklitaxelu/karboplatiny), mělo za následek výrazné ovlivnění farmakokinetiky paklitaxelu.

Současné podávání paklitaxelu (225 mg/m², jednou za tři týdny) a karboplatiny (AUC = 6) se sorafenibem (400 mg dvakrát denně, bez přerušení podávání) mělo za následek 47% zvýšení expozice sorafenibu, 29% zvýšení expozice paklitaxelu a 50% zvýšení expozice 6-OH paklitaxelu.

Farmakokinetika karboplatiny nebyla ovlivněna.

Tato data ukazují, že v případě, když je sorafenib podáván současně s paklitaxelem a karboplatinou s třídní přestávkou podávání sorafenibu (dva dny před a v den podání paklitaxelu/karboplatiny), není potřeba úprava dávkování. Klinický význam zvýšení expozice sorafenibu a paklitaxelu po současném podávání sorafenibu, bez přestávky v podávání, není znám.

Kapecitabin

Současné podávání kapecitabinu (750-1050 mg/m² dvakrát denně, den 1-14 každých 21 dnů) a sorafenibu (200 nebo 400 mg dvakrát denně, kontinuální nepřerušované podávání) nemělo za následek žádné významné změny v expozici sorafenibu, expozice kapecitabinu se však zvýšila o 15-50% a expozice 5-FU se zvýšila o 0-52%. Klinický význam tohoto malého až mírného zvýšení expozice kapecitabinu a 5-FU při současném podávání se sorafenibem není znám.

Doxorubicin/Irinotecan

Současné podávání přípravku Nexavar vedlo ke zvýšení AUC doxorubicinu 21 %. Když byl podán s irinotekanem, jehož aktivní metabolit SN-38 je následně metabolizován cestou UGT1A1, došlo u SN-38 k 67 – 120 % vzestupu hodnoty AUC a hodnota AUC irinotekanu se zvýšila o 26 - 42 %. Klinický význam těchto poznatků není znám (viz bod 4.4).

Docetaxel

Společné podání docetaxelu (75 nebo 100 mg/m², podávané jednou za 21 dní) se sorafenibem (200 mg dvakrát denně nebo 400 mg dvakrát denně, podávaným ode dne 2 do dne 19 v rámci dvacetijedna denního cyklu, s 3-denní přestávkou podávání okolo dne, kdy byl podán docetaxel) mělo za následek zvýšení AUC docetaxelu o 36 - 80 % a zvýšení C_{max} docetaxelu o 16 - 32 %. Při současném podávání sorafenibu a doxetacelu se doporučuje postupovat s opatrností (viz. bod 4.4).

Kombinace s dalšími látkami

Neomycin

Současné podání neomycinu, nesystémové antimikrobiální látky používané k eradikaci gastrointestinální flory, interferuje s enterohepatální recyklací sorafenibu (viz bod 5.2 Metabolismus a eliminace), což má za následek sníženou expozici sorafenibu. U zdravých dobrovolníků, kteří podstoupili 5-ti denní léčbu neomycinem, se průměrná expozice sorafenibu snížila o 54%. Účinky jiných antibiotik nebyly zkoumány, ale pravděpodobně budou závislé na jejich schopnosti interferovat s mikroorganismy, které vykazují glukuronidasovou aktivitu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání sorafenibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně malformací (viz. bod 5.3). U potkanů bylo demonstrováno, že sorafenib a jeho metabolity prostupují placentou a sorafenib pravděpodobně měl negativní účinky na plod. Přípravek Nexavar by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné, a lze tak učinit pouze po pečlivém zvážení poměru prospěšnosti pro matku a rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, jestli se sorafenib vylučuje do lidského mléka. U zvířat se sorafenib a/nebo jeho metabolity do mléka vylučovaly. Protože sorafenib může narušit růst a vývoj dětí (viz bod 5.3), ženy během léčby sorafenibem nesmí kojit (viz bod 4.3).

Fertilita

Výsledky studií na zvířatech dále ukázaly, že sorafenib může narušit fertilitu jak u mužů, tak u žen (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. O tom, že by přípravek Nexavar ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje není nic známo.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejdůležitějšími závažnými nežádoucími účinky, které byly zaznamenány, jsou infarkt myokardu/ischémie myokardu, gastrointestinální perforace, léky vyvolaná hepatitida, krvácení a hypertenze/hypertenzní krize.

Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s podáváním přípravku byly průjem, vyrážka, alopecie a syndrom dlaní a chodidel (odpovídající syndromu palmoplantární erytrodysestézie v klasifikaci MedDRA).

Nežádoucí účinky hlášené v mnohočetných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže v tab. 1 podle tříd orgánových systémů (v MedDRA) a frekvence. Frekvence jsou definované jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), není známo (nemůže být určeno z dostupných údajů).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Všechny nežádoucí účinky hlášené u pacientů v mnohočetných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánového systému	velmi časté	časté	méně časté	Vzácné
Infekce a infestace			folikulitida infekce	
Poruchy krve a lymfatického systému	lymfopenie	leukopenie neutropenie anémie trombocytopenie		
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce (včetně kožních reakcí a kopřivky)	angioedém anafylaktická reakce
Endokrinní poruchy			hypotyreóza hypertyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	hypofosfatémie	anorexie	hyponatrémie dehydratace	
Psychiatrické poruchy		deprese		
Poruchy nervového systému		periferní senzická neuropatie	zadní reverzibilní leukoencefalopatie*	
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus		
Srdeční poruchy		městnavé srdeční selhání* ischémie myokardu a infarkt myokardu*		Prodloužení QT intervalu
Cévní poruchy	hemoragie (včetně gastrointestinálních o krvácení*, krvácení do respiračního traktu* a krvácení do mozku*) hypertenze		hypertenzní krize*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		chrapot	rinorea příhody podobné intersticiálnímu onemocnění plic (pneumonitidy, radiační pneumonitida, akutní respirační tíseň atd)	

Třída orgánového systému	velmi časté	časté	méně časté	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem nauzea zvracení	zácpa stomatitida (zahrnující sucho v ústech a glosodynii) dyspepsie dysfagie	refluxní onemocnění žaludku a jícnu pankreatitida gastritida gastrointestinální perforace*	
Poruchy jater a žlučových cest			vzestup bilirubinu a žloutenka cholecystitis cholangitis	léky indukovaná hepatitida*
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka alopecie syndrom dlaní a chodidel** erytém svědění	suchá kůže exfoliativní dermatitida akné olupování kůže	ekzém erythema multiforme keratoakantom/ karcinom kůže z dlaždicových buněk	znovu vyvolaná radiační dermatitida Stevens- Johnsonův syndrom leukocytoklastická vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		artralgie myalgie		rabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest		renální selhání		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektilní dysfunkce	gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava bolest (včetně úst, břicha, kostí, bolest tumoru a bolest hlavy)	astenie horečka onemocnění připomínající chřipku		
Vyšetření	zvýšení amyláz zvýšení lipáz	pokles váhy přechodné zvýšení transamináz	přechodné zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, abnormální INR abnormální hladina protrombinu	

*Tyto nežádoucí účinky mohou mít život ohrožující nebo fatální následky. Tyto účinky jsou buď méně časté nebo se vyskytují s frekvencí nižší než méně časté.

**Syndrom dlaní a chodidel odpovídá syndromu palmoplantární erythrodysestézie v klasifikaci MedDRA.

Další informace o některých nežádoucích účincích

Městnavé srdeční selhání: v klinických studiích, které sponzorovala společnost, bylo městnavé srdeční selhání hlášeno jako nežádoucí příhoda u 1,9% pacientů léčených sorafenibem (N=2276). Ve studii 11213 (RCC) byly nežádoucí příhody odpovídající městnavému srdečnímu selhání hlášeny u 1,7% pacientů léčených sorafenibem a u 0,7% pacientů dostávajících placebo. Ve studii 100554 (HCC) byly tyto příhody hlášeny u 0,99% léčených sorafenibem a u 1,1% dostávajících placebo.

Abnormality laboratorních výsledků

Velmi často bylo zaznamenáno zvýšení lipáz a amyláz. Zvýšení lipáz stupně 3 nebo 4 dle CTCAE (Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky) nastalo u 11 % a u 9 % pacientů ve skupině s přípravkem Nexavar ve studii 1 (renální karcinom) a ve studii 3 (hepatocelulární karcinom), oproti tomu ve skupině s placebem bylo toto zvýšení zaznamenáno u 7 % a 9 % pacientů. Vzestup amyláz stupně 3 nebo 4 dle CTCAE byl ve skupině s přípravkem Nexavar zjištěn u 1 % pacientů ve studii 1 a u 2 % pacientů ve studii 3, v placebo skupině byl tento vzestup zjištěn u 3 % pacientů v obou studiích. Klinická pankreatitida byla hlášena u 2 ze 451 pacientů léčených přípravkem Nexavar (CTCAE stupeň 4) ve studii 1 a u 1 pacienta z 297 pacientů léčených přípravkem Nexavar ve studii 3 (CTCAE stupeň 2), u 1 ze 451 pacientů v placebo skupině (CTCAE stupeň 2) ve studii 1.

Hypofosfatémie byla častým nálezem při laboratorních vyšetřeních, ve skupině pacientů s přípravkem Nexavar u 45 % pacientů ve studii 1 a u 35 % pacientů ve studii 3, oproti tomu v placebo skupině u 12 % pacientů ve studii 1 a u 11 % pacientů ve studii 3. Hypofosfatémie stupně 3 (1 - 2 mg/dl) dle CTCAE se vyskytla ve studii 1 u 13 % pacientů léčených přípravkem Nexavar a u 3 % pacientů v placebo skupině, ve studii 3 se vyskytla u 11 % pacientů léčených přípravkem Nexavar a u 2 % pacientů v placebo skupině. Nebyly hlášeny žádné případy hypofosfatémie stupně 4 (< 1 mg/dl) dle CTCAE ani ve skupině pacientů léčených přípravkem Nexavar ani v placebo skupině ve studii 1, byl hlášen 1 případ v placebo skupině ve studii 3. Etiologie hypofosfatémie spojená s podáváním přípravku Nexavar není známa.

Stupeň 3 nebo 4 dle CTCAE abnormálních klinických nálezů včetně lymfopenie a neutropenie se vyskytl u ≥ 5 % pacientů léčených Nexavarem.

4.9 Předávkování

Pro předávkování přípravkem Nexavar není žádná specifická léčba. Nejvyšší dávka sorafenibu, která byla v rámci klinických studií zkoumána, byla 800 mg 2x denně. Nežádoucími účinky pozorovanými při této dávce byli především průjem a dermatologické příhody. V případě podezření na předávkování by mělo být podávání přípravku Nexavar přerušeno a v případě potřeby by měla být zahájena podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory protein kinázy,
ATC kód: L01XE05

Sorafenib je multikinázový inhibitor, má jak antiproliferační tak antiangiogenní vlastnosti, což bylo prokázáno jak *in vitro*, tak *in vivo*.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Sorafenib je multikinázový inhibitor, který snižuje proliferaci nádorových buněk *in vitro*. Sorafenib inhibuje růst nádorů u širokého spektra štěpů lidské nádorové tkáně u myši bez brzdlíku a zároveň redukuje nádorovou angiogenezi. Sorafenib inhibuje aktivitu cílových receptorů přítomných v nádorových buňkách (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, a FLT-3) a v cévním systému tumoru (CRAF, VEGFR – 2, VEGFR – 3 a PDGFR – β). RAF kinázy jsou serin/treoninkinázy, zatímco c-KIT, FLT – 3, VEGFR – 2, VEGFR-3 a PDGFR – β jsou receptory tyrozinkináz.

Klinická účinnost

Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Nexavar byla sledována u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) a u pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC).

Hepatocelulární karcinom

Studie 3 (studie 100554), mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III se zúčastnilo 602 pacientů s hepatocelulárním karcinodem. Demografické charakteristiky a charakteristiky základního onemocnění byly ve skupině pacientů léčených přípravkem Nexavar a v placebo skupině srovnatelné s ohledem na výkonnostní stav dle ECOG škály (výkonnostní stav 0: 54 % vs. 54 %; výkonnostní stav 1: 38 % vs. 39 %; výkonnostní stav 2: 8 % vs. 7 %), TNM klasifikaci (stadium I: < 1 % vs. < 1 %; stadium II: 10,4 % vs. 8,3 %; stadium III: 37,8 % vs. 43,6 %; stadium IV: 50,8 % vs. 46,9 %) a BCLC skóre (stadium B: 18,1 % vs. 16,8 %; stadium C: 81,6 % vs. 83,2 %; stadium D: < 1 % vs. 0 %).

Studie byla zastavena poté, kdy hodnota OS (celkové přežití) v plánované interim analýze překročila předem stanovené hranice účinnosti. Tato analýza OS prokázala statisticky signifikantně lepší výsledky celkového přežití (OS) při léčbě přípravkem Nexavar, v porovnání s placebem (HR: 0,69; p = 0,00058, viz Tabulka 2).

Studie poskytla jen omezené údaje o pacientech s jaterním postižením Child-Pugh B a do studie byl zařazen pouze jeden pacient s jaterním postižením Child-Pugh C.

Tabulka 2: Přehled výsledků účinnosti ze studie 3 (studie 100554) u pacientů s hepatocelulárním karcinodem

Parametr účinnosti	Nexavar (N=299)	Placebo (N=303)	p-hodnota	HR (95% CI)
Celkové přežití (Overall Survival - OS) [medián, týdny (95% CI)]	46,3 (40,9;57,9)	34,4 (29,4;39,4)	0,00058*	0,69 (0,55;0,87)
Doba do progresse (Time to Progression - TTP) [medián, týdny (95% CI)] **	24,0 (18,0;30,0)	12,3 (11,7;17,1)	0,000007	0,58 (0,45;0,74)

CI = interval spolehlivosti, HR = Hazard ratio (Nexavar oproti placebu)

* statisticky signifikantní, protože p-hodnota leží pod předem stanovenou hranicí statistické významnosti dle O'Brien Fleming 0,0077.

** nezávislé radiologické hodnocení

Druhá mezinárodní, multicentrická randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III (Studie 4, 11849) hodnotila klinický přínos Nexavaru u 226 pacientů s pokročilým hepatocelulárním karcinodem. Tato studie, která se prováděla v Číně, Koreji, a na Tchaj-wanu, potvrdila nálezy získané ve Studii 3 ohledně příznivého poměru prospěšnosti/rizik Nexavaru (HR(OS): 0,68, p = 0,01414).

Relativní riziko (Hazard ratio -HR) dle předem stanovených stratifikačních faktorů (výkonnostní stav dle ECOG škály, přítomnost nebo nepřítomnost makroskopické vaskulární invaze a/nebo extrahepatální šíření tumoru) ve Studii 3 i 4 bylo konzistentně menší při podávání Nexavaru než při podávání placeba. Explorativní analýzy zkoumaných podskupin naznačily, že pacienti, u kterých byly na začátku studie přítomny vzdálené metastázy, vykazovali méně výrazný léčebný účinek.

Renální karcinom

Bezpečnost a účinnost přípravku Nexavar při léčbě pokročilého zhoubného nádoru ledvin (RCC, renal cell carcinoma) byla studována v rámci dvou klinických studií:

Studie I (studie 11213) byla fáze III, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s 903 pacienty. Do studie byly zahrnuti pouze pacienti s jasným karcinomem renálních buněk a nízkým nebo středním rizikem MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití a přežití bez progresu (PFS – progression-free survival).

Přibližně polovina pacientů byla dle klasifikace ECOG klasifikována jako stupeň 0 (ECOG performance status = 0), polovina byla v prognostické skupině s nízkým rizikem dle klasifikace MSKCC.

PFS bylo hodnoceno pomocí zaslepeného nezávislého radiologického posudku s použitím RECIST kritérií. PFS analýza byla provedena u 769 pacientů ve 342 případech. Medián PFS byl 167 dní u pacientů randomizovaných do skupiny s Nexavarem v porovnání s 84 dny u pacientů v placebo skupině (HR = 0,44; 95 % interval spolehlivosti: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Věk, MSKCC prognostická skupina, ECOG PS a předchozí terapie neovlivnila rozsah léčebného účinku.

Předběžná analýza (druhá předběžná analýza) celkového přežití byla provedena u 367 úmrtí z 903 pacientů. Nominální alfa hodnota pro tuto analýzu byla 0,0094. Medián přežití byl 19,3 měsíců u pacientů randomizovaných do skupiny přípravku Nexavar ve srovnání s 15,9 měsíci u pacientů v placebo skupině (HR = 0,77; 95 % interval spolehlivosti: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). V době této analýzy přešlo okolo 200 pacientů z placebo skupiny do skupiny sorafenibu.

Studie 2 byla fáze II, studie s přerušením léčby s pacienty s metastatickými zhoubnými nádory včetně RCC. Pacienti se stabilním onemocněním s Nexavarem byli randomizováni do placebo skupiny nebo pokračovali s terapií přípravkem Nexavar. Přežití bez progresu u pacientů s RCC bylo výrazně delší ve skupině přípravku Nexavar (163 dní), než ve skupině s placebem (41 dní) ($p = 0,0001$; HR = 0,29).

Prodloužení intervalu QT

V klinické farmakologické studii bylo u 31 pacienta zaznamenáváno měření QT/QTc před léčbou (výchozí hodnota) a po léčbě. Po jednom 28 denním léčebném cyklu, v době nejvyšší koncentrace sorafenibu, byla hodnota QTcB prodloužena o 4 ± 19 msec a QTcF o 9 ± 18 msec ve srovnání s výchozí hodnotou (placebo). U žádného ze subjektů nebyly nalezeny během EKG monitorování po léčbě hodnoty QTcB a QTcF >500 msec (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace pro karcinom ledvin a karcinom ledvinné pánvičky (kromě nefroblastomu, nefroblastomatózi, sarkomu ze světlých buněk, mesoblastického nefromu, medulárního karcinomu ledvin a rhabdoidního nádoru ledvin) a karcinom jater a karcinom intrahepatálních žlučových cest (kromě hepatoblastomu).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po podání tablet přípravku Nexavar je střední relativní biologická dostupnost 38 - 49 % v porovnání s perorálním roztokem. Absolutní biologická dostupnost není známa. Po perorálním podání sorafenibu je maximální plasmatické koncentrace dosaženo přibližně za 3 hodiny. Když byl sorafenib podán společně s velmi tučným jídlem, jeho absorpce se snížila o 30 % ve srovnání s absorpcí při podání nalačno.

Po překročení dávky 400 mg dvakrát denně, střední C_{max} a AUC narůstají pomaleji než přímou úměrou. In vitro se sorafenib váže na lidské proteiny z 99,5 %.

Opakované dávkování přípravku Nexavar po dobu 7 dní vedlo k 2,5-7násobné akumulaci ve srovnání s podáním jedné dávky. Ustáleného stavu dosahuje plasmatická hladina sorafenibu do 7 dní s tím, že maximální střední koncentrace nedosahuje dvojnásobku údolní střední koncentrace.

Biotransformace a eliminace

Poločas eliminace sorafenibu je přibližně 25 - 48 hodin. Sorafenib je metabolizován primárně v játrech, kde podléhá oxidační přeměně, pomocí CYP3A4, stejně jako glukuronidaci prostřednictvím UGT1A9. Konjugáty sorafenibu mohou být štěpeny v gastrointestinálním traktu glukuronidásovou aktivitou bakterií, dovolující reabsorpci nekonjugovaného léčivého přípravku. Ukázalo se, že současné podávání neomycinu s tímto procesem interferuje a že dochází ke snížení střední biologické dostupnosti sorafenibu o 54%.

Sorafenib tvoří přibližně 70 – 85 % z analytů cirkulujících v krevní plazmě v ustáleném stavu. Bylo identifikováno 8 metabolitů sorafenibu, přitom pět z nich bylo detekováno v plazmě. Hlavní metabolit sorafenibu přítomný v plazmě, pyridin-N-oxid, vykazuje *in vitro* podobné vlastnosti jako sorafenib. Tento metabolit tvoří přibližně 9 - 16 % analytů v oběhu v ustáleném stavu.

Po perorálním podání dávky 100 mg ve formě roztoku sorafenibu bylo 96 % dávky vyloučeno během 14 dní, přitom se 77 % dávky vyloučilo stolicí a 19 % močí ve formě glukuronidovaných metabolitů. Nezměněný sorafenib, v množství 51 % z dávky, byl nalezen ve stolicí, ale ne v moči, což naznačuje, že biliární exkrece nezměněné látky může přispět k eliminaci sorafenibu.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Analýza demografických dat ukazuje, že není žádný vztah mezi farmakokinetikou a věkem (až do 65 let), pohlavím nebo tělesnou váhou.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny žádné studie zkoumající farmakokinetiku sorafenibu u pediatrických pacientů.

Rasy

Mezi subjekty-bělochy a asijskými subjekty nejsou klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice.

Porucha funkce ledvin

Ve čtyřech klinických studiích fáze I byla expozice sorafenibu v ustáleném stavu u pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin podobná expozicím u pacientů s normální funkcí ledvin. Ve studii klinické farmakologie (jednotlivá dávka 400 mg sorafenibu) nebyla pozorována souvislost mezi expozicí sorafenibem a renální funkcí u subjektů s normální renální funkcí a u subjektů s mírným, středně těžkým nebo těžkým renálním postižením. Nejsou k dispozici žádné údaje u dialyzovaných pacientů.

Porucha funkce jater

U pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC) s Child-Pugh A nebo B (mírnou až středně těžkou) poruchou funkce jater byly hodnoty expozice srovnatelné a v rozmezí hodnot pozorovaných u pacientů bez poruchy funkce jater. Farmakokinetika sorafenibu u pacientů s Child-Pugh A a B bez hepatocelulárního karcinomu byla podobná farmakokinetice u zdravých dobrovolníků. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se pacientů s Child Pugh C (těžkou) poruchou funkce jater. Sorafenib je převážně eliminován játry a expozice může být u těchto pacientů zvýšena.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický bezpečnostní profil sorafenibu byl hodnocen u myší, psů a králíků.

Studie zaměřená na vznik toxicity při opakovaných dávkách odhalila změny (degenerační a regenerační) na mnoha orgánech při expozici nižší, než je očekávaná klinická expozice (založeno na porovnání AUC).

Po opakovaném dávkování byly u mladých a rostoucích psů pozorovány změny na kostech a zubech při expozicích nižších než je klinická expozice. Změny spočívaly v nepravidelném ztluštění femorálních růstových plotének, v hypocelularitě kostní dřevě přiléhající ke změněným růstovým ploténkám a ve změnách složení dentinu. Podobné účinky u dospělých psů indukované nebyly.

Byla provedena standardní série genotoxických studií, byly získány pozitivní výsledky jako nárůst počtu aberací ve struktuře chromozómů, který byl pozorován při *in vitro* assay savčích buněk

(vaječník Čínského křečka) na klastogenicitu za použití metabolické aktivace. Při Amesově testu ani při in vivo rozboru myšního mikronukleu nebyla pozorována genotoxicita sorafenibu. Pro jeden z intermediátů, který vzniká v rámci výrobního procesu a ve finální léčivé látce je také přítomen (< 0,15 %), byly získány pozitivní výsledky pro mutagenitu v rámci in vitro assay bakteriálních buněk (Amesův test). Mimoto, šarže sorafenibu testovaná v standardních genotoxických sériích obsahovala 0,34 % PAPE.

Studie kancerogenity nebyly pro sorafenib provedeny.

Nebyly prováděny žádné specifické studie na zvířatech pro zjištění vlivu sorafenibu na fertilitu. Nicméně se může očekávat nežádoucí účinek na mužskou a ženskou plodnost, neboť při studiích opakovaného dávkování na zvířatech byly objeveny změny na samčích a samičích orgánech při expozicích nižších než jsou očekávané klinické expozice (založeno na AUC). Typické změny se projevovaly známkami degenerace a retardace ve varlatech, nadvarlatech, prostatě a semenných váčcích u potkanů. Samičky potkanů vykazovaly centrální nekrózu corpora lutea a přerušení vývoje folikulů v ováriích. Psi vykazovali tubulární degeneraci varlat a oligospermii.

Při podávání potkanům a králíkům v dávkování nižším než při klinické expozici měl sorafenib embryotoxické a teratogenní účinky. Pozorované účinky zahrnovaly pokles tělesné hmotnosti jak matky, tak plodu, zvýšený počet resorpcí zárodků a zvýšení množství jak externích, tak viscerálních malformací.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

sodná sůl kroskarmelosy
mikrokrytalická celuloza
hydroxypropylmethylceluloza
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hydroxypropylmethylceluloza
makrogol (3350)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

112 potahovaných tablet (4x28) v průhledných (PP/Al) blistrech

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/06/342/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19 červenec 2006

Datum prodloužení: 21 červenec 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

prosinec 2011

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.