

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nexavar 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Červené, kulaté, bikonvexní fazetované 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.

Diferencovaný karcinom štítné žlázy

Nexavar je indikován pro léčbu pacientů s progresivním, lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným (papilární/folikulární/z Hürthleho buněk) karcinomem štítné žlázy, který je rezistentní na léčbu radiojodem.

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 sorafenibu (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 sorafenibu snížit.

Pakliže je snížení dávky během léčby hepatocelulárního karcinomu (HCC) a pokročilého renálního karcinomu (RCC) nezbytné, má být dávka Nexavaru redukována na dvě tablety o obsahu 200 mg sorafenibu jednou denně (viz bod 4.4).

Pokud je snížení dávky během léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy (DTC) nezbytné, má být dávka Nexavaru snížena na 600 mg sorafenibu denně v rozdělených dávkách (dvě tablety o obsahu 200 mg a jedna tableta o obsahu 200 mg s odstupem 12 hodin).

Pokud je nezbytné další snížení dávky, může být dávka Nexavaru snížena na 400 mg sorafenibu denně v rozdělených dávkách (dvě tablety o obsahu 200 mg s odstupem 12 hodin) s následujícím podáním jedné tablety o obsahu 200 mg jednou denně. Po zlepšení nehematologických nežádoucích účinků může být dávka Nexavaru zvýšena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Nexavar u dětí a dospívajících (ve věku < 18let) nebyly dosud stanoveny. 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 dostupné 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 dostupné žádné údaje o podávání u pacientů s Child Pugh C (těžkou) poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se, aby sorafenib byl podáván bez jídla, nebo s nízko, 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 uvedenou v bodě 6.1.

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 sorafenibem. 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 sorafenibem. Léčba dermatologické toxicity může zahrnovat lokální terapii pro symptomatickou úlevu, přechodné přerušování léčby a/nebo úpravou dávky sorafenibu, případně v případech těžkých či přetrvávajících příznaků, trvalé přerušování léčby sorafenibem (viz bod 4.8).

Hypertenze

Byla pozorována zvýšená incidence arteriální hypertenze u pacientů léčených sorafenibem. 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 sorafenibem (viz bod 4.8).

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Nexavar toto riziko pečlivě zvážit.

Hypoglykemie

Během léčby sorafenibem byly hlášeny případy poklesu hladiny glukózy v krvi, v některých případech klinicky symptomatické a vyžadující hospitalizaci v důsledku ztráty vědomí. V případě symptomatické hypoglykemie má být sorafenib dočasně vysazen. U diabetických pacientů má být pravidelně kontrolována hladina glukózy v krvi, aby se zjistilo, zda je třeba upravit dávku antidiabetika.

Krvácení

Po podání sorafenibu může dojít k zvýšení rizika krvácení. Pakliže dojde k výskytu krvácení vyžadujícího léčbu, doporučuje se zvážit trvalé přerušení léčby sorafenibem (viz bod 4.8).

Srdeční ischemie a/nebo infarkt

V rámci randomizované, placebem kontrolované, dvojité 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 sorafenibem, 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 sorafenibem 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 sorafenibem (viz bod 4.8).

Prodloužení QT intervalu

Ukázalo se, že sorafenib 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 hypokalemie, hypokalemie nebo hypomagnesemie. Pokud se těmto pacientům sorafenib 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).

Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS)

V rámci sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sorafenibem hlášeny případy TLS, z nichž některé byly fatální. Mezi rizikové faktory TLS patří vysoká nádorová zátěž, již existující chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a kyselá moč. Tito pacienti mají být pečlivě sledováni a okamžitě léčeni dle klinické indikace a je u nich třeba zvážit profylaktickou hydrataci.

Zhoršená funkce jater

Nejsou dostupné 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 sorafenib. 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 Sorafenib je doporučováno z preventivních důvodů u pacientů podstupujících rozsáhlejší chirurgický zákrok. Pro určení doby obnovení léčby po rozsáhlejších chirurgických zákrocích je klinická zkušenost omezená. Proto musí být rozhodnutí opět začít terapii sorafenibem po rozsáhlejších chirurgických zákrocích provedeno na základě klinického posouzení adekvátního zahojení ran.

Starší pacienti

Byly hlášeny případy renálního selhání. Monitorování funkce ledvin by mělo být zváženo.

Interakce s jinými léčivými přípravky

Obezřetnost je doporučována při současném podávání sorafenibu 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.

Upozornění specifická pro určitá onemocnění

Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC)

Před zahájením léčby se doporučuje, aby lékaři pečlivě posoudili prognózu každého pacienta individuálně, s ohledem na jeho maximální velikost léze (viz bod 5.1), příznaky související s onemocněním (viz bod 5.1) a míru progresu.

Léčba suspektních nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušení nebo snížení dávky sorafenibu. Ve studii 5 (viz bod 5.1) byla léčba přerušena u 37 % pacientů a snížení dávky bylo provedeno u 35 % pacientů již v cyklu 1 léčby sorafenibem.

Snížení dávky bylo pouze částečně úspěšné ve zmírnění nežádoucích účinků. Proto je doporučeno opakované vyhodnocování přínosu a rizika při zvážení protinádorové aktivity a snášenlivosti léčby.

Krvácení u DTC

V důsledku možného rizika krvácení by měla být u pacientů s DTC před podáváním sorafenibu lokálně léčena tracheální, bronchiální a esofageální infiltrace.

Hypokalcemie u DTC

Při užívání sorafenibu u pacientů s DTC je doporučeno pečlivé monitorování hladiny vápníku v krvi. V klinických studiích byla hypokalcemie častější a závažnější u pacientů s DTC, zvláště s anamnézou hypoparatyreózy, ve srovnání s pacienty s renálním nebo hepatocelulárním karcinomem. Hypokalcemie stupně 3 a 4 se vyskytla u 6,8 % a 3,4 % pacientů s DTC léčených sorafenibem (viz bod 4.8). Závažná hypokalcemie by měla být upravena, aby nedošlo ke komplikacím, jako je prodloužení QT intervalu nebo torsade de pointes (viz bod Prodloužení QT intervalu).

Suprese TSH u DTC

Ve studii 5 (viz bod 5.1) bylo u pacientů léčených sorafenibem pozorováno zvýšení hladin TSH nad 0,5 mU/l. Při podávání sorafenibu pacientům s DTC jsou doporučeny časté kontroly hladiny TSH.

Renální karcinom

Vysoce riziková pacienta podle prognostické skupiny MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nebyli zařazeni do studie fáze III u renálního karcinomu (viz studie 1 v bodě 5.1) a vztah přínos-riziko u těchto pacientů nebyl hodnocen.

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 placebo. 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 fenpropakumon 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 placebo. Přesto by hodnota INR u pacientů užívajících warfarin nebo fenpropakumon 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, ifosfamid, 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 sorafenib podáván s rozličnými jinými antineoplastickými látkami, jako jsou kupříkladu gemcitabin, cisplatina, oxaliplatina, paklitaxel, karboplatina, kapecitabin, doxorubicin, irinotekan, docetaxel a cyklofosfamid, přičemž bylo použito jejich běžné dávkování. Sorafenib klinicky významně neovlivnil farmakokinetiku gemcitabinu, cisplatiny, karboplatiny, oxaliplatiny 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/Irinotekan

Současné podávání sorafenibu 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 3denní 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 docetaxelu 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 5denní 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. Sorafenib 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 během léčby používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, jestli se sorafenib vylučuje do lidského mateřského 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 sorafenib ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje, není nic známo.

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

Nežádoucí účinky hlášené v mnohočetných klinických studiích a po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže v tabulce 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Infekce a infestace	infekce	folikulitida			
Poruchy krve a lymfatického systému	lymfopenie	leukopenie neutropenie anemie trombocytopenie			
Poruchy imunitního systému			hypersenzitivní reakce (včetně kožních reakcí a kopřivky) anafylaktická reakce	angioedém	
Endokrinní poruchy		hypotyreóza	hypertyreóza		
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie hypofosfatemie	hypokalcemie hypokalemie hyponatremie hypoglykemie	dehydratace		syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy		deprese			
Poruchy nervového systému		periferní senzorká neuropatie dysgeusie	zadní reverzibilní leukoencefalopatie*		encefalopatie ^o
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus			
Srdeční poruchy		městnavé srdeční selhání* ischemie myokardu a infarkt myokardu*		prodloužení QT intervalu	
Cévní poruchy	hemoragie (včetně gastrointestinálního krvácení*, krvácení do respiračního traktu* a krvácení do mozku*) hypertenze	návaly	hypertenzní krize*		aneurysmata a arteriální disekce

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		rinorea dysfonie	příhody podobné intersticiálnímu onemocnění plic* (pneumonitidy, radiační pneumonitida, akutní respirační tíseň atd)		
Gastrointestinální poruchy	průjem nausea 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 tkáně	suchá kůže vyrážka alopecie kožní reakce dlaní a chodidel** erytém svědění	keratoakantom/ karcinom kůže z dlaždicových buněk exfoliativní dermatitida akné olupování kůže hyperkeratóza	ekzém erythema multiforme	znovu vyvolaná radiační dermatitida Stevensův-Johnsonův syndrom leukocyto-klastická vaskulitida toxická epidermální nekrolýza*	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie	myalgie svalové spasmy		rabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest		renální selhání proteinurie		nefrotický syndrom	
Poruchy reprodukčního systému a prsu		erektilní dysfunkce	gynecomastie		

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava bolest (včetně úst, břicha, kostí, bolest tumoru a bolest hlavy) horečka	astenie onemocnění připomínající chřipku zánět sliznic			
Vyšetření	pokles hmotnosti zvýšení amyláz zvýšení lipáz	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.
- ** Kožní reakce dlaní a chodidel odpovídá syndromu palmoplantární erytrodysestézie v klasifikaci MedDRA.
- ° Případy byly hlášeny po uvedení přípravku na trh.

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.

Další informace, týkající se zvláštních skupin pacientů

V klinických studiích se vyskytly některé nežádoucí účinky, jako je kožní reakce dlaní a chodidel, průjem, alopecie, pokles hmotnosti, hypertenze, hypokalcémie a kereatoakantom/karcinom kůže z dlaždicových buněk podstatně častěji u pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy ve srovnání s pacienty ve studiích s renálním karcinomem nebo hepatocelulárním karcinomem.

Abnormality laboratorních výsledků u pacientů s HCC (studie 3) a RCC (studie 1)

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 se sorafenibem 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 se sorafenibem 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 sorafenibem (CTCAE stupeň 4) ve studii 1 a u 1 pacienta z 297 pacientů léčených sorafenibem 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 se sorafenibem 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 sorafenibem a u 3 % pacientů v placebo skupině, ve studii 3 se vyskytla u 11 % pacientů léčených sorafenibem 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 sorafenibu není známa.

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

Ve studii 1 a studii 3, v uvedeném pořadí, byla hypokalcémie hlášena u 12 % a 26,5 % pacientů léčených sorafenibem, ve srovnání se 7,5 % a 14,8 % pacientů, kteří užívali placebo. Většina hlášené hypokalcémie byla nízkého stupně (CTCAE stupeň 1 a 2). Ve studii 1 a 3 se, v uvedeném pořadí, se hypokalcémie stupně 3 podle CTCAE (6,0-7,0 mg/dl) vyskytla u 1,1 % a 1,8 % pacientů léčených sorafenibem a u 0,2 % a 1,1 % pacientů ve skupině placebo a hypokalcémie stupně 4 se, podle CTCAE ($<6,0$ mg/dl), vyskytla u 1,1 % a 0,4 % pacientů léčených sorafenibem a u 0,5 % a 0 % pacientů ve skupině placebo. Etiologie hypokalcémie související se sorafenibem není známa.

Ve studiích 1 a 3 bylo pozorováno snížení hladiny draslíku u 5,4 % a 9,5 % pacientů léčených sorafenibem ve srovnání s 0,7 % a 5,9 % pacientů na placebo, v uvedeném pořadí. Většina hlášených případů hypokalcémie byla nízkého stupně (CTCAE stupeň 1). V těchto studiích se stupeň 3 podle CTCAE vyskytl u 1,1 % a 0,4 % pacientů léčených sorafenibem a u 0,2 % a 0,7 % pacientů ve skupině placebo. Nebyla zaznamenána žádná hlášení hypokalcémie stupně 4 podle CTCAE.

Abnormality laboratorních testů u pacientů s DTC (studie 5)

Hypokalcémie byla hlášena u 35,7 % pacientů léčených sorafenibem ve srovnání s 11,0 % pacientů na placebo. Většina hlášených případů hypokalcémie byla nízkého stupně. Hypokalcémie stupně 3 dle CTCAE se vyskytla u 6,8 % pacientů léčených sorafenibem a u 1,9 % pacientů ve skupině placebo a hypokalcémie stupně 4 dle CTCAE se vyskytla u 3,4 % pacientů léčených sorafenibem a u 1,0 % pacientů ve skupině placebo.

Jiné klinicky významné laboratorní abnormality pozorované ve studii 5 jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Abnormality laboratorních testů hlášené u pacientů s DTC (studie 5) ve dvojité zaslepené fázi studie

Laboratorní parametr, (u % hodnocených vzorků)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Všechny stupně*	Stupeň 3*	Stupeň 4*	Všechny stupně*	Stupeň 3*	Stupeň 4*
Poruchy krve a lymfatického systému						
Anémie	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocytopenie	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenie	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymfopenie	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Poruchy metabolismu a výživy						
Hypokalemie	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypofosfatemie**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Poruchy jater a žlučových cest						
Zvýšení hladiny bilirubinu	8,7	0	0	4,8	0	0
Zvýšení hladiny ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Zvýšení hladiny AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Vyšetření						
Zvýšení hladiny amylázy	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Zvýšení hladiny lipázy	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), verze 3.0

** Etiologie hypofosfatémie související se sorafenibem není známa.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování sorafenibem 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 sorafenibu 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: L01EX02

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 brzlíku 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 sorafenibu byla sledována u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC), u pacientů s pokročilým renálním karcinomem (RCC) a u pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy (DTC).

Hepatocelulární karcinom

Studie 3 (studie 100554), mezinárodní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III se zúčastnilo 602 pacientů s hepatocelulárním karcinomem. Demografické charakteristiky a charakteristiky základního onemocnění byly ve skupině pacientů léčených sorafenibem 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 sorafenibem, v porovnání s placebem (HR: 0,69; $p = 0,00058$, viz tabulka 3).

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 3: Přehled výsledků účinnosti ze studie 3 (studie 100554) u pacientů s hepatocelulárním karcinomem

Parametr účinnosti	Sorafenib (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 (Sorafenib oproti placebo)

* 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, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III (Studie 4, 11849) hodnotila klinický přínos sorafenibu u 226 pacientů s pokročilým hepatocelulárním karcinomem. Tato studie, která se prováděla v Číně, Koreji, a na Tchaj-wanu, potvrdila nálezy získané ve Studii 3 ohledně příznivého poměru prospěšnosti/rizik sorafenibu (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 sorafenibu 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 sorafenibu 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 byli 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 se sorafenibem 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 sorafenibu 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 se sorafenibem byli randomizováni do placebo skupiny nebo pokračovali s terapií přípravkem Nexavar. Přežití bez progresu u pacientů s RCC bylo výrazně delší ve skupině sorafenibu (163 dní), než ve skupině s placebem (41 dní) ($p = 0,0001$; HR = 0,29).

Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC)

Studie 5 (studie 14295) byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III u 417 pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím DTC rezistentním na radioaktivní jod. Přežití bez progresu (PFS) hodnocené v zaslepené, nezávislé radiologické analýze podle RECIST kritérií bylo primárním cílovým ukazatelem studie. Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly celkové přežití (OS), výskyt nádorové odpovědi a délku odpovědi. Po progresi mohli pacienti dostávat odslepený sorafenib.

Pacienti byli zařazeni do studie, pokud měli progresi během 14 měsíců od zařazení a DTC, který byl rezistentní na léčbu radioaktivním jodem (RAI). DTC rezistentní na RAI byl definovaný jako léze bez vychytávání jodu na RAI snímku nebo kumulativní dávka RAI $\geq 22,2$ GBq nebo progresu po RAI léčbě během 16 měsíců od zařazení nebo po dvou léčbách pomocí RAI s odstupem 16 měsíců.

Výchozí demografické údaje a charakteristiky pacienta byly dobře vyvážené u obou léčebných skupin. Metastázy byly přítomny v plicích u 86 % pacientů, v lymfatických uzlinách u 51 % pacientů a v kostech u 27 % pacientů. Medián podané kumulativní aktivity radioaktivního jodu před zařazením byl přibližně 14,8 GBq. Většina pacientů měla papilární karcinom (56,8 %), dále folikulární (25,4 %) a málo diferencovaný karcinom (9,6 %).

Medián doby PFS byl 10,8 měsíců ve skupině sorafenibu ve srovnání s 5,8 měsíci v placebové skupině. (HR=0,587; 95% interval spolehlivosti (IS): 0,454, 0,758; jednostranný $p < 0,0001$). Účinek sorafenibu na PFS byl trvale nezávislý na geografickém regionu, věku nad nebo pod 60 let, pohlaví, histologickém podtypu a přítomnosti nebo nepřítomnosti kostních metastáz.

V OS analýze provedené 9 měsíců po ukončení sběru dat pro konečnou analýzu PFS se mezi léčebnými skupinami nevyskytl žádný statisticky významný rozdíl v celkovém přežití (HR 0,884; 95% IS: 0,633, 1,236, jednostranná p hodnota 0,236). Medián OS nebyl dosažen v ramenu se sorafenibem a v ramenu s placebem byl 36,5 měsíců. Sto padesát sedm (75 %) pacientů randomizovaných k podávání placeba a 61 (30 %) pacientů randomizovaných k podávání sorafenibu dostávalo odslepený sorafenib.

Medián délky léčby ve dvojité zaslepené fázi byl 46 týdnů (rozmezí 0,3-135) u pacientů léčených sorafenibem a 28 týdnů (rozmezí 1,7–132) u pacientů na placebu.

Podle RECIST kritérií nebyla pozorována žádná kompletní odpověď (CR). Celkový výskyt odpovědi (CR + částečná odpověď (PR) podle nezávislého radiologického hodnocení byl vyšší ve skupině sorafenibu (24 pacientů, 12,2 %) než v placebové skupině (1 pacient, 0,5 %), jednostranný $p < 0,0001$. Medián doby trvání odpovědi byl 309 dnů (95% IS: 226,505 dne u pacientů léčených přípravkem Nexavar, u kterých došlo k PR.

Post-hoc analýza podskupin podle maximální velikosti nádoru ukázala léčebný účinek u PFS ve prospěch sorafenibu oproti placebu u pacientů s maximální velikostí nádoru 1,5 cm nebo větší (HR 0,54 (0,41-0,71)), zatímco numericky nižší účinek byl udáván u pacientů s maximální velikostí nádoru do 1,5 cm (HR 0,87 (95% IS: 0,40-1,89)).

Post-hoc analýza podskupin podle symptomů karcinomu štítné žlázy na počátku léčby ukázala léčebný účinek u PFS ve prospěch sorafenibu oproti placebu u symptomatických i asymptomatických pacientů. HR PFS byl 0,39 (95% IS: 0,21 – 0,72) u pacientů se symptomy na počátku léčby a 0,60 (95% IS: 0,45 – 0,81) u pacientů bez symptomů na počátku léčby.

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, nefroblastomatózy, sarkomu ze světlých buněk, mesoblastického nefromu, medulárního karcinomu ledvin a rhabdoidního nádoru ledvin), karcinom jater, karcinom intrahepatálních žlučových cest (kromě hepatoblastomu) a diferencovaný karcinom štítné žlázy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Po podání tablet sorafenibu 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 sorafenibu 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.

Ustálené koncentrace sorafenibu podávaného v dávce 400 mg dvakrát denně byly hodnoceny u pacientů s DTC, RCC a HCC. Nejvyšší průměrná koncentrace byla pozorována u pacientů s DTC (přibližně dvakrát vyšší než u pacientů s RCC a HCC), ačkoli variabilita byla vysoká pro všechny typy nádorů. Důvod zvýšené koncentrace u pacientů s DTC není znám.

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 glukuronidací prostřednictvím UGT1A9. Konjugáty sorafenibu mohou být štěpeny v gastrointestinálním traktu glukuronidázovou aktivitou bakterií, dovolující reabsorpci nekonjugované léčivé látky. 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 stolici, ale ne v moči, což naznačuje, že biliární exkrece nezměněné léčivé 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 dostupné 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 po opakovaném podávání 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 ztlustění femorálních růstových plotének, v hypocelularitě kostní dřeni 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 myšího 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). Mimo to, 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 ovariích. 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.

Studie hodnotící riziko pro životní prostředí prokázaly, že sorafenib-tosylát může přetrvávat v životním prostředí, může docházet k jeho biologické akumulaci a může být toxický pro životní prostředí. Informace o posouzení rizika pro životní prostředí jsou k dispozici v EPAR zprávě o tomto léčivém přípravku (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

sodná sůl kroskarmelosy
mikrokrytalická celulosa
hypromelosa
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

hypromelosa
makrogol (3350)
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

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 obsah balení

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí. Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/06/342/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. července 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 29. června 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 7. 2023

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