

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nexavar 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg sorafenibu (ako tozylát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Červené, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane vyrazený kríž Bayer a na druhej strane "200".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hepatocelulárny karcinóm

Nexavar je indikovaný na liečbu hepatocelulárneho karcinómu (pozri časť 5.1).

Karcinóm z renálnych buniek

Nexavar je indikovaný na liečbu pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba založená na interferóne alfa alebo interleukíne-2 alebo sa považujú za nevhodných pre takúto liečbu.

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy

Nexavar je indikovaný na liečbu pacientov s progredujúcim, lokálne pokročilým alebo metastázujúcim, diferencovaným (papilárnym/folikulárnym/z Hürthleho buniek) karcinómom štítnej žľazy, refraktérnym na liečbu rádioaktívnym jódom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Nexavarom má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protirakovinovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Nexavaru u dospelých je 400 mg sorafenibu (dve tablety po 200 mg) dvakrát denne (zodpovedá celkovej dennej dávke 800 mg).

Liečba má pokračovať, kým sa pozoruje klinický prínos alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Úpravy dávkovania

Manažment podozrení na nežiaduce liekové reakcie si môže vyžadovať dočasné prerušenie alebo zníženie dávky v liečbe sorafenibom.

Ak je nevyhnutné zníženie dávky počas liečby hepatocelulárneho karcinómu (HCC) a pokročilého karcinómu z renálnych buniek (RCC), dávka sorafenibu sa má znížiť na dve tablety po 200 mg sorafenibu jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Ak je nevyhnutné zníženie dávky počas liečby diferencovaného karcinómu štítnej žľazy (DTC), dávka Nexavaru sa má znížiť na 600 mg sorafenibu denne v rozdelených dávkach (dve tablety po 200 mg a jedna tableta po 200 mg s odstupom dvanásť hodín).

Ak je nevyhnutné ďalšie zníženie dávky, dávka Nexavaru sa môže ďalej znížiť na 400 mg sorafenibu denne v rozdelených dávkach (dve tablety po 200 mg s odstupom dvanásť hodín) a, ak je to nevyhnutné, následne na jednu tabletu po 200 mg jedenkrát denne. Po zlepšení nehematologických nežiaducich reakcií sa dávka Nexavaru môže zvýšiť.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Nexavaru u detí a dospievajúcich vo veku <18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

U starších pacientov sa nevyžaduje úprava dávky (pacienti nad 65 rokov).

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s miernym, stredne závažným alebo závažným poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch vyžadujúcich si dialýzu (pozri časť 5.2).

U pacientov s rizikom renálnej dysfunkcie sa odporúča monitorovanie rovnováhy tekutín a elektrolytov.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s Childovou-Pughovou klasifikáciou poškodenia funkcie pečene stupeň A alebo B (mierne až stredne závažné) sa nevyžaduje úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s Childovou-Pughovou klasifikáciou poškodenia funkcie pečene stupeň C (závažné) (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Sorafenib sa odporúča podávať bez jedla alebo s nízkotučnými alebo polotučnými jedlami. Ak chce pacient požiť plnotučné jedlo, tablety sorafenibu sa majú užiť najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Tablety sa majú zapíť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dermatologické toxicity

Kožná reakcia ruka-noha (palmárno-plantárna erytrodyzestézia) a vyrážka predstavujú najčastejšie nežiaduce liekové reakcie u sorafenibu. Vyrážka a kožná reakcia ruka-noha sú podľa kritérií CTC (Common Toxicity Criteria) zvyčajne stupňa 1 a 2 a spravidla vymiznú počas prvých šiestich týždňov liečby sorafenibom. Manažment dermatologických toxicít môže zahŕňať lokálne liečby na zmiernenie príznakov, dočasné prerušenie liečby a/alebo úpravu dávky sorafenibu, alebo v závažných alebo v pretrvávajúcich prípadoch trvalé vysadenie sorafenibu (pozri časť 4.8).

Hypertenzia

U pacientov liečených sorafenibom sa pozoroval zvýšený výskyt arteriálnej hypertenzie. Hypertenzia bola zvyčajne mierna až stredne závažná, prejavovala sa v rannom štádiu priebehu liečby a ustúpila po vykonaní bežnej antihypertenznej liečby. Pravidelne sa má sledovať krvný tlak a, ak je to potrebné, liečiť podľa bežnej medicínskej praxe. V prípadoch závažnej alebo pretrvávajúcej hypertenzie alebo hypertenznej krízy sa napriek začatiu antihypertenznej liečby má zvážiť aj trvalé vysadenie sorafenibu (pozri časť 4.8).

Aneurizmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby Nexavarom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma v anamnéze.

Hypoglykémia

Počas liečby sorafenibom bol hlásený pokles hladiny glukózy v krvi, v niektorých prípadoch s klinickými príznakmi, ktoré si v dôsledku straty vedomia vyžadovali hospitalizáciu. V prípade symptomatickej hypoglykémie sa má liečba sorafenibom dočasne prerušiť. U diabetických pacientov sa má hladina glukózy v krvi pravidelne kontrolovať, aby sa zistilo, či je potrebné upraviť dávku antidiabetického lieku.

Hemorágia

Po podaní sorafenibu sa môže prejaviť zvýšené riziko krvácania. Ak si nejaké krvácanie vyžaduje lekársky zákrok, odporúča sa zvážiť trvalé vysadenie sorafenibu (pozri časť 4.8).

Srdcová ischémia a/alebo infarkt

V randomizovanom, placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní (Skúšanie 1, pozri časť 5.1) bol výskyt prípadov liečebne urgentnej srdcovej ischémie/infarktu vyšší v skupine so sorafenibom (4,9 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0,4 %). V klinickom skúšaní 3 (pozri časť 5.1) bol výskyt prípadov liečebne urgentnej srdcovej ischémie/infarktu 2,7 % u pacientov so sorafenibom v porovnaní s 1,3 % v skupine s placebom. Z týchto klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s nestabilným ochorením koronárnych tepien alebo nedávnym infarktom myokardu. U pacientov, u ktorých sa vyvinie srdcová ischémia a/alebo infarkt, sa má zvážiť dočasné alebo trvalé vysadenie sorafenibu (pozri časť 4.8).

Predĺženie intervalu QT

Pre sorafenib sa dokázalo, že predlžuje interval QT/QTc (pozri časť 5.1), čo môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií. U pacientov, ktorí majú alebo u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie QTc, ako sú pacienti so syndrómom vrodeného dlhého QT, pacienti liečení vysokou kumulatívnou dávkou antracyklínov, pacienti, ktorí užívajú niektoré antiarytmiká alebo iné lieky, ktoré vedú

k predĺženiu QT a tí, ktorí majú poruchy elektrolytov, ako sú hypokaliémia, hypokalciémia alebo hypomagneziémia, používajte sorafenib s opatrnosťou. Ak sa sorafenib používa u týchto pacientov, je potrebné zvážiť pravidelný monitoring vyhodnocovaním elektrokardiogramu a elektrolytov (horčík, draslík, vápnik).

Gastrointestinálna perforácia

Gastrointestinálna perforácia je menej častá príhoda a hlásila sa u menej ako 1 % pacientov užívajúcich sorafenib. V niektorých prípadoch nesúvisela so zjavným intraabdominálnym nádorom. Liečba sorafenibom sa musí ukončiť (pozri časť 4.8).

Poškodenie funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch s Childovou-Pughovou klasifikáciou poškodenia funkcie pečene stupeň C (závažné). Keďže sa sorafenib vylučuje predovšetkým prostredníctvom pečene, u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene môže byť zvýšená expozícia (pozri časti 4.4 a 5.2).

Súbežné podávanie warfarínu

U niektorých pacientov užívajúcich warfarín počas liečby sorafenibom sa hlásili zriedkavé prípady krvácania alebo zvýšenia medzinárodného normalizovaného pomeru (INR). Pacienti súbežne užívajúci warfarín alebo fenpropukolón majú byť pravidelne sledovaní na zmeny protrombínového času, INR alebo epizódy klinického krvácania (pozri časti 4.5 a 4.8).

Komplikácie pri hojení rán

Nevykonalí sa žiadne formálne klinické skúšania o účinku sorafenibu na hojenie rán. Z bezpečnostných dôvodov sa odporúča dočasné prerušenie liečby sorafenibom u pacientov podrobujúcim sa veľkým chirurgickým výkonom. Z hľadiska načasovania obnovenia liečby po veľkom chirurgickom výkone sú obmedzené klinické skúsenosti. Rozhodnutie o obnovení liečby sorafenibom po veľkom chirurgickom výkone má preto vychádzať z klinického posudku vhodnej liečby rán.

Starší pacienti

Hlásili sa prípady zlyhania obličiek. Má sa zvážiť sledovanie funkcie obličiek.

Liekové interakcie

Opatrnosť sa odporúča pri podávaní sorafenibu so zložkami, ktoré sa metabolizujú/vylučujú prevažne prostredníctvom UGT1A1 (napr. irinotekan) alebo UGT1A9 dráhami (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní sorafenibu s docetaxelom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie neomycínu alebo iných antibiotík, ktoré vyvolávajú významné ekologické poruchy gastrointestinálnej mikroflóry môžu viesť k zníženiu biologickej dostupnosti sorafenibu (pozri časť 4.5). Pred začatím liečebnej kúry antibiotikami sa má zvážiť riziko znížených plazmatických koncentrácií sorafenibu.

Vyššia mortalita sa pozorovala u pacientov so skvamóznym bunkovým karcinómom pľúc, ktorí boli liečení sorafenibom v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny. V dvoch randomizovaných skúšaniach, ktoré sledovali pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc, liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou ku paklitaxelu/karboplatine, bol zistený HR (pomer rizika) pre celkové prežívanie 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) a u pacientov liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou ku gemcitabínu/cisplatine 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Dominanciu nemala jedna príčina smrti, ale

u pacientov liečených sorafenibom ako prídavnou liečbou chemoterapie na báze platiny, bol pozorovaný vyšší výskyt respiračného zlyhania, hemoragických a infekčných nežiaducich udalostí.

Upozornenia špecifické pre jednotlivé ochorenia

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

Pred začatím liečby sa lekárom odporúča pozorne zvážiť prognózu u každého pacienta so zohľadnením maximálnej veľkosti lézie (pozri časť 5.1), symptómov súvisiacich s ochorením a miery progresie ochorenia.

Manažment podozrení na nežiaduce liekové reakcie si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby sorafenibom alebo zníženie jeho dávky. V klinickom skúšaní 5 (pozri časť 5.1) došlo u 37 % pacientov k prerušeniu podávania dávky a u 35 % došlo ku zníženiu dávky už v 1. cykle liečby sorafenibom.

Zníženiami dávky sa podarilo zmierniť nežiaduce reakcie iba čiastočne. Preto sa odporúčajú opakované vyhodnocovania prínosov a rizík so zohľadnením protinádorovej aktivity a znášanlivosti.

Hemorágia pri DTC

Z dôvodu potenciálneho rizika krvácania sa má infiltrácia trachey, priedušiek a pažeráka liečiť lokalizovanou terapiou pred podávaním sorafenibu u pacientov s DTC.

Hypokalcémia pri DTC

Pri používaní sorafenibu u pacientov s DTC sa odporúča pozorné sledovanie hladiny vápnika v krvi. V klinických skúšaniach bola hypokalcémia u pacientov s DTC, najmä ak mali v anamnéze hypoparatyreózu, častejšia a závažnejšia než u pacientov s karcinómom z renálnych buniek alebo hepatocelulárnym karcinómom. Hypokalcémia stupňa 3 a 4 sa vyskytovala u 6,8 % a 3,4 % pacientov liečených sorafenibom s DTC (pozri časť 4.8). Závažná hypokalcémia sa má korigovať z dôvodu zabránenia komplikáciám, ako sú napríklad predĺženie intervalu QT alebo torsades de pointes (pozri časť Predĺženie intervalu QT).

Supresia TSH pri DTC

V klinickom skúšaní 5 (pozri časť 5.1) sa pozorovali u pacientov liečených sorafenibom zvýšenia hladiny TSH nad 0,5 mU/l. Pri používaní sorafenibu u pacientov s DTC sa odporúča pozorné sledovanie hladiny TSH.

Karcinóm z renálnych buniek

Vysoko rizikovní pacienti, podľa prognostickej skupiny MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), neboli zahrnutí do tretej fázy klinického skúšania pri karcinóme z renálnych buniek (pozri Skúšanie 1 v časti 5.1) a u týchto pacientov sa nehodnotil pomer prínosu a rizika liečby.

Informácie o pomocných látkach

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Induktory enzýmov metabolizmu

Podávanie rifampicínu 5 dní pred podaním jednorazovej dávky sorafenibu malo za následok v priemere 37 % pokles AUC sorafenibu. Iné induktory aktivity CYP3A4 a/alebo glukuronidácie (napr. Hypericum perforatum známy aj ako ľubovník bodkovaný, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a dexametazón) môžu zvýšiť metabolizmus sorafenibu prostredníctvom CYP3A4 a UGT1A9, a tak znížiť koncentrácie sorafenibu.

Inhibítory CYP3A4

Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4, podávaný jedenkrát denne počas 7 dní zdravým mužským dobrovoľníkom, nezmenil priemernú AUC jednorazovej dávky 50 mg sorafenibu. Tieto údaje naznačujú, že klinické farmakokinetické interakcie sorafenibu s inhibítormi CYP3A4 sú nepravdepodobné.

Substráty CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9

Sorafenib inhiboval CYP2B6, CYP2C8 a CYP2C9 *in vitro* s podobným účinkom. V klinických farmakokinetických skúšaníach však súbežné podávanie sorafenibu 400 mg dvakrát denne s cyklofosfamidom, substrátom CYP2B6 alebo paklitaxelom, substrátom CYP2C8, nemalo za následok klinicky významnú inhibíciu. Tieto údaje naznačujú, že sorafenib pri odporúčanej dávke 400 mg dvakrát denne nemusí byť *in vivo* inhibítom CYP2B6 alebo CYP2C8.

Okrem toho, súbežná liečba sorafenibom a warfarínom, substrátom CYP2C9, nemala za následok zmeny v priemernom PT-INR v porovnaní s placebom. Možno teda predpokladať, že bude nízke aj riziko klinicky významnej *in vivo* inhibície CYP2C9 sorafenibom. Pacienti, ktorí užívajú warfarín alebo fenpropukumón však majú mať pravidelne kontrolované INR (pozri časť 4.4).

Substráty CYP3A4, CYP2D6 a CYP2C19

Súbežné podávanie sorafenibu a midazolamu, dextrometorfánu alebo omeprazolu, čo sú substráty cytochrómov CYP3A4, CYP2D6, resp. CYP2C19, nezmenilo expozíciu týchto liečiv. Naznačuje to, že sorafenib nie je ani inhibítom, ani induktorom týchto izoenzýmov cytochrómu P450. Klinické farmakokinetické interakcie sorafenibu so substrátmi týchto enzýmov sú preto nepravdepodobné.

Substráty UGT1A1 a UGT1A9

Sorafenib *in vitro* inhibuje glukuronidáciu prostredníctvom UGT1A1 a UGT1A9. Klinický význam tohto nálezu nie je známy (pozri nižšie a časť 4.4).

In vitro štúdie indukcie enzýmu CYP

Po liečbe kultivovaných ľudských hepatocytov sorafenibom sa nezmenili aktivity CYP1A2 a CYP3A4, čo naznačuje, že nie je pravdepodobné, že by sorafenib bol induktor CYP1A2 a CYP3A4.

Substráty P-gp

Ukázalo sa, že sorafenib *in vitro* inhibuje transport proteínu p-glykoproteín (P-gp). Pri súbežnej liečbe sorafenibom nemožno vylúčiť zvýšené plazmatické koncentrácie substrátov P-gp, ako je digoxín.

Kombinácia s ostatnými cytostatikami

V klinických skúšaníach sa sorafenib podával s rôznymi inými cytostatikami v ich bežne používaných dávkovacích schémach, vrátane gemcitabínu, cisplatiny, oxaliplatiny, paklitaxelu, karboplatiny, kapecitabínu, doxorubicínu, irinotekanu, docetaxelu a cyklofosfamidu. Sorafenib nemal klinicky významný účinok na farmakokinetiku gemcitabínu, cisplatiny, karboplatiny, oxaliplatiny alebo cyklofosfamidu.

Paklitaxel/karboplatina

- Podávanie paklitaxelu (225 mg/m²) a karboplatiny (AUC=6) so sorafenibom (≤400 mg dvakrát denne) s trojdňovou prestávkou v dávkovaní sorafenibu (dva dni pred a v deň podania paklitaxelu/karboplatiny), nevedlo k významnému ovplyvneniu farmakokinetiky paklitaxelu.
- Súbežné podávanie paklitaxelu (225 mg/m², jedenkrát každé tri týždne) a karboplatiny (AUC=6) so sorafenibom (400 mg dvakrát denne, s dávkovaním sorafenibu bez prestávky)

viedlo k 47 % zvýšeniu expozície sorafenibu, 29 % zvýšeniu expozície paklitaxelu a 50 % zvýšeniu expozície 6-hydroxypaklitaxelu. Farmakokinetika karboplatiny nebola ovplyvnená.

Tieto údaje naznačujú, že nie sú potrebné úpravy dávky ak sa paklitaxel a karboplatina podávajú súbežne so sorafenibom, s trojdňovou prestávkou v dávkovaní sorafenibu (dva dni pred a v deň podania paklitaxelu/karboplatiny). Klinický význam zvýšenia expozície sorafenibu a paklitaxelu, po súbežnom podávaní s dávkovaním sorafenibu bez prestávky, nie je známy.

Kapecitabín

Súbežné podávanie kapecitabínu (750-1 050 mg/m² dvakrát denne, v 1.-14. deň každých 21 dní) a sorafenibu (200 alebo 400 mg dvakrát denne, kontinuálne podávaného bez prerušenia) nevedlo k významnej zmene expozície sorafenibu, no zvýšilo expozíciu kapecitabínu o 15-50 % a zvýšilo expozíciu 5-FU o 0-52 %. Klinický význam týchto malých až miernych zvýšení expozície kapecitabínu a 5-FU po súbežnom podávaní so sorafenibom nie je známy.

Doxorubicín/irinotekan

Súbežná liečba sorafenibom mala za následok 21% vzostup AUC doxorubicínu. Pri podávaní s irinotekanom, ktorého aktívny metabolit SN-38 sa ďalej metabolizuje dráhami UGT1A1, sa zaznamenal 67-120% vzostup AUC SN-38 a 26-42% vzostup AUC irinotekanu. Klinický význam týchto nálezov nie je známy (pozri časť 4.4).

Docetaxel

Podávanie docetaxelu (75 alebo 100 mg/m² podávaných každých 21 dní) súbežne so sorafenibom (200 mg dvakrát denne alebo 400 mg dvakrát denne podávaných od 2. po 19. deň 21-dňového cyklu s 3-dňovou prestávkou v dávkovaní počas podávania docetaxelu) malo za následok 36-80% nárast AUC docetaxelu a 16-32% vzostup C_{max} docetaxelu. Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom podávaní sorafenibu s docetaxelom (pozri časť 4.4).

Kombinácie s inými látkami

Neomycín

Súbežné podávanie neomycínu, nesystémových antimikrobiálnych látok používaných na eradikáciu gastrointestinálnej flóry, vzájomne spolupôsobia s enterohepatálnou recykláciou sorafenibu (pozri časť 5.2, Metabolizmus a eliminácia), čo vedie k zníženej expozícii sorafenibu. U zdravých dobrovoľníkov liečených neomycínom s 5-dňovou schémou sa priemerná expozícia sorafenibu znížila o 54 %. Účinky iných antibiotík sa neskúmali, no budú pravdepodobne závisieť od ich schopnosti vzájomného spolupôsobenia mikroorganizmov s aktivitou glukuronidázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití sorafenibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane malformácií (pozri časť 5.3). U potkanov sa dokázalo, že sorafenib a jeho metabolity prechádzajú placentou a predpokladá sa, že sorafenib spôsobuje účinky škodlivé pre plod. Sorafenib sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je zjavne nevyhnutné po starostlivom zvážení potrieb matky a rizika pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa sorafenib vylučuje do ľudského mlieka. U zvierat sa sorafenib a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka. Keďže sorafenib môže poškodiť rast dojčiat a ich vývin (pozri časť 5.3), ženy počas liečby sorafenibom nesmú dojčiť.

Fertilita

Výsledky zo štúdií na zvieratách ďalej naznačujú, že sorafenib môže poškodiť mužskú i ženskú fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Neexistujú dôkazy o tom, že sorafenib ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najdôležitejšie závažné nežiaduce reakcie boli infarkt/ischémia myokardu, gastrointestinálna perforácia, liekom indukovaná hepatitída, hemorágia a hypertenzia/hypertenzná kríza. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli hnačka, únava, alopecia, infekcia, kožná reakcia ruka-noha (v MedDRA zodpovedá syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie) a vyrážka.

Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaníach s viacnásobnými dávkami alebo počas používania po uvedení lieku na trh sú uvedené nižšie v tabuľke 1 podľa tried orgánových systémov (podľa MedDRA) a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaníach s viacnásobnými dávkami alebo počas používania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia	folikulitída			
Poruchy krvi a lymfatického systému	lymfopénia	leukopénia, neutropénia, anémia, trombocytopenia			
Poruchy imunitného systému			reakcie precitlivenosti (vrátane kožných reakcií a žihľavky), anafylaktická reakcia	angioedém	
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza	hypertyreoidizmus		
Poruchy metabolizmu a výživy	anorexia, hypofosfatémia	hypokaliémia, hypokaliémia, hyponatriémia, hypoglykémia	dehydratácia		
Psychické poruchy		depresia			

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému		periférna senzoričná neuropatia, porucha chuti	reverzibilná posteriórna leukoencefalopatia*		encefalopatia ^o
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		kongestívne zlyhanie srdca*, ischemia myokardu a infarkt myokardu*		predĺženie intervalu QT	
Poruchy ciev	hemorágia (vrátane gastrointestinálnej hemorágie*, hemorágie dýchacej sústavy* a cerebrálnej hemorágie*), hypertenzia	začervenanie	hypertenzná kríza*		aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		výtok z nosa, dysfónia	udalosti podobné intersticiálnemu ochoreniu pľúc* (pneumonitída, radiačná pneumonitída, akútne ťažkosti s dýchaním, atď.)		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, zápcha	stomatitída (vrátane sucha v ústach a glosodýnie), dyspepsia, dysfágia, gastroezofageálny reflux	pankreatitída, gastritída, gastrointestinálne perforácie*		
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšený bilirubín a žltáčka, cholecystitída, cholangitída	liekom indukovaná hepatitída*	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	suchá koža, vyrážka, alopecia, kožná reakcia ruka-noha**, erytém, pruritus	keratoakantóm/spinocelulárny karcinóm kože, exfoliatívna dermatitída, akné, deskvamácia kože, hyperkeratóza	ekzém, erythema multiforme	radiáciou vyvolaná dermatitída, Stevensov - Johnsonov syndróm, leukocytoklas-tická vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza*	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia	myalgia, svalové kŕče		rabdo-myolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest		zlyhanie obličiek, proteinúria		nefrotický syndróm	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		erektálna dysfunkcia	gynekomastia		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava, bolesť (vrátane bolesti úst, brucha, kostí, nádorová bolesť a hlavy), horúčka	asténia, ochorenie podobné chrípke, zápal sliznice			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená telesná hmotnosť, zvýšená amyláza, zvýšená lipáza	prechodné zvýšenie transamináz	prechodné zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi, abnormálny INR, abnormálna hladina protrombínu		

* Nežiaduce reakcie môžu mať život ohrozujúci alebo fatálny následok. Takéto príhody sa vyskytujú menej často alebo s ešte nižšou frekvenciou.

** Kožná reakcia ruka-noha zodpovedá v MedDRA syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie.

o Prípady boli hlásené po uvedení lieku na trh.

Ďalšie informácie o vybraných nežiaducich reakciách lieku

Kongestívne zlyhanie srdca

V klinických skúšaní sponzorovaných spoločnosťou sa hlásilo kongestívne zlyhanie srdca ako nežiaduca udalosť u 1,9 % pacientov liečených sorafenibom (N=2276). V skúšaní 11213 (RCC) boli nežiaduce udalosti zodpovedajúce kongestívnemu zlyhaniu srdca hlásené u 1,7 % tých, ktorí sa liečili sorafenibom a 0,7 % užívajúcich placebo. V skúšaní 100554 (HCC) sa tieto prípady hlásili u 0,99 % tých, ktorí sa liečili sorafenibom a 1,1 % užívajúcich placebo.

Ďalšie informácie o osobitných skupinách pacientov

V klinických skúšaní sa niektoré nežiaduce liekové reakcie ako je kožná reakcia ruka-noha, hnačka, alopecia, znížená telesná hmotnosť, hypertenzia, hypokalcémia a keratoakantóm/spinocelulárny karcinóm kože vyskytovali s podstatne vyššou frekvenciou u pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy v porovnaní s pacientmi v klinických skúšaní u karcinómu z renálnych buniek alebo hepatocelulárneho karcinómu.

Abnormality laboratórných testov u pacientov s HCC (Skúšanie 3) a RCC (Skúšanie 1)

Veľmi často sa hlásila zvýšená lipáza a amyláza. V Skúšaní 1 (RCC) a v Skúšaní 3 (HCC) CTCAE stupeň 3 alebo 4 sa zvýšenia lipázy prejavili u 11 % a 9 % pacientov v skupine so sorafenibom oproti 7 % a 9 % pacientov v skupine s placebom. V Skúšaní 1 a v Skúšaní 3 CTCAE stupeň 3 alebo 4 sa zvýšenia amylázy hlásili u 1 % a 2 % pacientov v skupine so sorafenibom oproti 3 % pacientov v každej skupine s placebom. Klinická pankreatitída sa hlásila u 2 zo 451 pacientov liečených sorafenibom (CTCAE stupeň 4) v Skúšaní 1, u 1 z 297 pacientov liečených sorafenibom v Skúšaní 3 (CTCAE stupeň 2) a 1 zo 451 pacientov (CTCAE stupeň 2) v skupine s placebom v Skúšaní 1.

V Skúšaní 1 a v Skúšaní 3 bola veľmi častým laboratórnym nálezom hypofosfatémia pozorovaná u 45 % a 35 % pacientov liečených sorafenibom oproti 12 % a 11 % pacientov s placebom. Hypofosfatémia CTCAE stupeň 3 (1-2 mg/dl) sa v Skúšaní 1 vyskytla u 13 % pacientov liečených sorafenibom a u 3 % pacientov v skupine s placebom, v Skúšaní 3 u 11 % pacientov liečených sorafenibom a u 2 % pacientov v skupine s placebom. V Skúšaní 1 neboli hlásené žiadne prípady hypofosfatémie CTCAE stupeň 4 (<1 mg/dl) ani u pacientov so sorafenibom, ani s placebom a 1 prípad v skupine s placebom v Skúšaní 3. Etiológia hypofosfatémie súvisiacej so sorafenibom nie je známa.

CTCAE stupeň 3 alebo 4 sa laboratórne abnormality vyskytli u ≥ 5 % pacientov liečených sorafenibom vrátane lymfopénie a neutropénie.

V Skúšaní 1 a v Skúšaní 3 sa hlásila hypokalcémia u 12 % a 26,5 % pacientov liečených sorafenibom oproti 7,5 % a 14,8 % pacientov s placebom. Väčšina hlásení hypokalcémie boli nízkeho stupňa (CTCAE stupňa 1 a 2). Hypokalcémia CTCAE stupňa 3 (6,0-7,0 mg/dl) sa v Skúšaní 1 vyskytla u 1,1 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,2 % pacientov v skupine s placebom, v Skúšaní 3 u 1,8 % pacientov liečených sorafenibom a u 1,1 % pacientov v skupine s placebom. Hypokalcémia CTCAE stupňa 4 (<6,0 mg/dl) sa v Skúšaní 1 vyskytla u 1,1 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,5 % pacientov v skupine s placebom, v 3 u 0,4 % pacientov liečených sorafenibom a u 0 % pacientov v skupine s placebom. Etiológia hypokalcémie súvisiacej so sorafenibom nie je známa.

V Skúšaní 1 a 3 sa pozorovali znížené hladiny draslíka u 5,4 % a 9,5 % pacientov liečených sorafenibom v porovnaní s 0,7 % a 5,9 % pacientov s placebom, v uvedenom poradí. Väčšina hlásení hypokalcémie boli nízkeho stupňa (CTCAE stupňa 1). V týchto skúšaní sa hypokalcémia CTCAE stupňa 3 vyskytovala u 1,1 % a 0,4 % pacientov liečených sorafenibom a u 0,2 % a 0,7 % pacientov v skupine s placebom. Neboli hlásené žiadne prípady hypokalcémie CTCAE stupňa 4.

Abnormality laboratórných testov u pacientov s DTC (Skúšanie 5)

Hypokalcémia bola hlásená u 35,7 % pacientov liečených sorafenibom v porovnaní s 11,0 % pacientov dostávajúcich placebo. Väčšina hlásení hypokalcémie bola nízkeho stupňa. Hypokalcémia stupňa CTCAE 3 sa vyskytovala u 6,8 % pacientov liečených sorafenibom a 1,9 % pacientov v skupine s placebom a hypokalcémia stupňa CTCAE 4 sa vyskytovala u 3,4 % pacientov liečených sorafenibom a 1,0 % pacientov v skupine s placebom.

Ďalšie klinicky relevantné laboratórne abnormality pozorované v Skúšaní 5 sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Abnormality laboratórných testov počas liečby hlásené u pacientov s DTC (Skúšanie 5) počas obdobia s dvojjitým zaslepením

Laboratórny parameter (v % skúmaných vzoriek)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Všetky stupne*	Stupeň 3*	Stupeň 4*	Všetky stupne*	Stupeň 3*	Stupeň 4*
Poruchy krvi a lymfatického systému						
Anémia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocytopenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropénia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymfopénia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Poruchy metabolizmu a výživy						
Hypokalémia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypofosfatémia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Poruchy pečene a žlčových ciest						
Zvýšená hladina bilirubínu	8,7	0	0	4,8	0	0
Zvýšená hladina ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Zvýšená hladina AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia						
Zvýšená hladina amylázy	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Zvýšená hladina lipázy	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Bežná terminológia kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE), verzia 3.0

** Etiológia hypofosfatémie súvisiacej so sorafenibom nie je známa.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, Fax: +421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv, Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje špecifická liečba predávkovania sorafenibom. Najvyššia klinicky študovaná dávka sorafenibu je 800 mg dvakrát denne. Nežiaduce udalosti pozorované pri tejto dávke boli predovšetkým hnačka a dermatologické príhody. V prípade predpokladaného predávkovania sa sorafenibom má vysadiť a v prípade potreby začať podpornú starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE05

Sorafenib je multikinázový inhibítor, u ktorého sú preukázané antiproliferatívne a antiangiogenetické vlastnosti *in vitro* a *in vivo*.

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Sorafenib je multikinázový inhibítor, ktorý *in vitro* znižuje proliferáciu nádorových buniek. U myši bez týmusu sorafenib inhibuje rast nádorov širokého spektra ľudských nádorových xenoinplantátov súčasne s redukciou angiogenézy nádorov. Sorafenib inhibuje aktivitu cieľových objektov prítomných v nádorových bunkách (CRAF, BRAF, V600 BRAF, c-KIT a FLT-3) a v cievnom systéme nádoru (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-β). RAF kinázy sú serínové/treonínové kinázy, zatiaľ čo c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 a PDGFR-β sú receptory tyrozínkináz.

Klinická účinnosť

Klinická bezpečnosť a účinnosť sorafenibu sa skúmala u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC), u pacientov s pokročilým karcinómom z renálnych buniek (RCC) a u pacientov s diferencovaným karcinómom štítnej žľazy (DTC).

Hepatocelulárny karcinóm

Klinické skúšanie 3 (Skúšanie 100554) bola tretia fáza medzinárodného, multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania so 602 pacientmi s hepatocelulárnym karcinómom. Demografické znaky a východiskové hodnoty ochorenia boli porovnateľné medzi skupinou so sorafenibom a s placebom z ohľadom na status podľa ECOG (status 0: 54 % vs. 54 %; status 1: 38 % vs. 39 %; status 2: 8 % vs. 7 %), štádium podľa TNM (štádium I: < 1 % vs. < 1 %; štádium II: 10,4 % vs. 8,3 %; štádium III: 37,8 % vs. 43,6 %; štádium IV: 50,8 % vs. 46,9 %), a štádium podľa BCLC (štádium B: 18,1 % vs. 16,8 %; štádium C: 81,6 % vs. 83,2 %; štádium D: < 1 % vs. 0 %).

Skúšanie bolo ukončené po plánovanej predbežnej analýze celkového prežívania (OS), ktoré prekročilo hranice preddefinovanej účinnosti. Táto analýza celkového prežívania (OS) ukázala štatisticky významnú prevahu sorafenibu nad placebom pre celkové prežitie (HR: 0,69, p=0,00058, pozri tabuľku 3).

Z tohto skúšania sú iba obmedzené údaje s pacientmi s poškodenou funkciou pečene Child-Pugh B a bol zaradený iba jeden pacient s Child-Pugh C.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti zo Skúšania 3 (Skúšanie 100554) s hepatocelulárnym karcinómom

Parameter účinnosti	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	p - hodnota	HR (95% CI)
Celkové prežitie (OS) [medián, týždne (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Čas do progresie ochorenia (TTP) [medián, týždne (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI = Interval spoľahlivosti, HR = miera rizika (sorafenib nad placebom)

* štatisticky významný ak p - hodnota bola pod preddefinovanou O'Brien Flemingovou hranicou ukončenia 0,0077

** nezávislá rádiologická kontrola

Druhá fáza III medzinárodného, multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania (Skúšanie 4, 11849) hodnotila klinický prínos sorafenibu u 226 pacientov s pokročilým hepatocelulárnym karcinómom. Toto skúšanie, vykonané v Číne, Kórei a na Taiwane, potvrdilo nálezy Skúšania 3 o priaznivom profile prínosu voči riziku sorafenibu (HR (OS): 0,68, p=0,01414).

V preddefinovaných stratifikačných faktoroch (status podľa ECOG, prítomnosť alebo absencia makroskopickej cievnej invázie a/alebo rozšírenie tumoru mimo pečene) V Skúšaní 3 aj 4 miera rizika trvale uprednostňovala sorafenib pred placebom. Exploračná analýza podskupiny naznačila, že pacienti so vzdialenými metastázami na začiatku liečby mali zjavne nižší účinok liečby.

Karcinóm z renálnych buniek

Bezpečnosť a účinnosť sorafenibu v liečbe pokročilého karcinómu z renálnych buniek (RCC) sa skúmala v dvoch klinických skúšaní.

Klinické skúšanie 1 (Skúšanie 11213) bola tretia fáza multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného skúšania s 903 pacientmi. Boli zahrnutí iba pacienti so zrejším karcinómom z renálnych buniek a nízkym a stredne veľkým rizikom MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Primárnym hodnotiacim kritériom bolo celkové prežívanie a prežívanie bez známkov progresie (PFS).

Približne polovica pacientov mala podľa ECOG výkonnostný status stupňa 0 a polovica pacientov bola v nízko rizikovej prognostickej skupine MSKCC.

PFS sa vyhodnocovalo podľa zaslepeného nezávislého rádiologického preskúmania podľa kritérií RECIST. Analýza PFS sa vykonala na 342 prípadoch zo 769 pacientov. Medián PFS bolo 167 dní u pacientov randomizovaných na sorafenib v porovnaní s 84 dňami u pacientov s placebom (HR=0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; $p < 0,00001$). Vek, prognostická skupina MSKCC, ECOG PS a predchádzajúca liečba neovplyvňovali veľkosť účinku liečby.

Predbežná analýza (druhá predbežná analýza) celkového prežitia sa vykonala na 367 úmrtiach u 903 pacientov. Nominálna hodnota alfa pre túto analýzu bola 0,0094. Medián prežitia bol 19,3 mesiacov u pacientov randomizovaných na sorafenib v porovnaní s 15,9 mesiacmi u pacientov s placebom (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63-0,95; $p=0,015$). V čase tejto analýzy prešlo na sorafenib približne 200 pacientov zo skupiny s placebom.

Klinické skúšanie 2 bola druhá fáza diskontinuálneho skúšania u pacientov s metastatickými malignitami vrátane RCC. Pacienti so stabilným ochorením liečení sorafenibom boli randomizovaní na placebo alebo pokračovali v liečbe sorafenibom. Prežívanie pacientov s RCC bez známkov progresie bolo významne dlhšie v skupine so sorafenibom (163 dní) než v skupine s placebom (41 dní) ($p=0,0001$, HR=0,29).

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

Klinické skúšanie 5 (Skúšanie 14295) bola tretia fáza medzinárodného, multicentrického, randomizovaného, dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného klinického skúšania so 417 pacientmi s lokálne pokročilým alebo metastázujúcim DTC refraktérnym na liečbu rádioaktívnym jódom. Primárnym koncovým ukazovateľom tohto skúšania bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) vyhodnocované na základe zaslepeného nezávislého rádiologického preskúmania podľa kritérií RECIST. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali celkové prežívanie (OS), mieru odpovede nádoru a trvanie odpovede. Po progresii ochorenia mali pacienti povolené byť liečení sorafenibom po odslepení klinického skúšania.

Pacienti boli zahrnutí do skúšania, ak u nich došlo k progresii ochorenia do 14 mesiacov pred zaradením do skúšania a mali DTC refraktérny na liečbu rádioaktívnym jódom (RAI). DTC odolávajúci liečbe RAI bol definovaný ako výskyt lézie bez absorpcie jódu na snímke RAI alebo prijatie kumulatívnej aktivity RAI $\geq 22,2$ GBq alebo výskyt progresie ochorenia po liečbe RAI do 16 mesiacov od zaradenia do skúšania alebo po dvoch podaniach RAI podaných s odstupom do 16 mesiacov.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky pacientov boli dobre vyvážené pre obe liečebné skupiny. Metastázy boli prítomné v pľúcach u 86 % pacientov, v lymfatických uzlinách u 51 % pacientov a v kostiach u 27 % pacientov. Medián podanej kumulatívnej aktivity rádioaktívneho jódu pred zaradením do skúšania bol približne 14,8 GBq. Väčšina pacientov mala

papilárny karcinóm (56,8 %), potom nasledoval folikulárny karcinóm (25,4 %) a slabo diferencovaný karcinóm (9,6 %).

Medián času PFS bol 10,8 mesiaca v skupine so soraferníbom v porovnaní s 5,8 mesiaca v skupine s placebom. (HR=0,587, 95 % interval spoľahlivosti (IS): 0,454 až 0,758, jednostranná hodnota $p < 0,0001$).

Účinok soraferníbu na PFS bol konzistentne nezávislý od geografickej oblasti, veku nad alebo do 60 rokov, pohlavia, histologického podtypu a prítomnosti alebo neprítomnosti kostných metastáz.

Analýza celkového prežívania vykonaná 9 mesiacov po ukončení zberu dát o prežívaní bez progresie ochorenia nepreukázala štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní medzi liečebnými skupinami (hodnota HR: 0,884, 95 % IS: 0,633 až 1,236, jednostranná hodnota p : 0,236). Medián OS sa nedosiahol v skupine so soraferníbom a v skupine s placebom bol 36,5 mesiaca. Stopäťdesiatšesť (75 %) pacientov randomizovaných do skupiny s placebom a 61 (30 %) pacientov randomizovaných do skupiny so soraferníbom bolo po odslepení klinického skúšania liečených soraferníbom.

Medián trvania liečby v období dvojitého zaslepenia bol 46 týždňov (rozsah 0,3-135) u pacientov dostávajúcich soraferníb a 28 týždňov (rozsah 1,7-132) u pacientov dostávajúcich placebo.

Nepozorovala sa žiadna úplná odpoveď (CR) podľa kritérií RECIST. Celková miera odpovede (kompletná odpoveď (CR) + čiastočná odpoveď (PR)) podľa nezávislého rádiologického hodnotenia bola vyššia v skupine so soraferníbom (24 pacientov, 12,2 %) v porovnaní so skupinou s placebom (1 pacient, 0,5 %), jednostranná hodnota $p < 0,0001$. Medián trvania odpovede u pacientov liečených soraferníbom, u ktorých sa pozorovala PR, bol 309 dní (95 % IS: 226 až 505 dní).

Post-hoc analýza podskupín podľa maximálnej veľkosti nádoru ukázala účinok liečby na PFS v prospech soraferníbu v porovnaní s placebom u pacientov s maximálnou veľkosťou nádoru 1,5 cm alebo väčšou (HR 0,54 (0,41-0,71)), zatiaľ čo u pacientov s maximálnou veľkosťou nádoru do 1,5 cm (HR 0,87 (0,40-1,89)) bol hlásený numericky nižší účinok.

Post-hoc analýza podskupín podľa príznakov karcinómu štítnej žľazy na začiatku liečby ukázala účinok liečby na PFS v prospech soraferníbu v porovnaní s placebom u symptomatických a nesymptomatických pacientov. HR prežívania bez progresie bol 0,39 (95% CI: 0,21-0,72) u pacientov s príznakmi na začiatku liečby a 0,60 (95% CI: 0,45-0,81) u pacientov bez príznakov na začiatku liečby.

Predĺženie intervalu QT

V klinickom farmakologickom skúšaní sa veľkosť QT/QTc zaznamenala u 31 pacientov na začiatku (pred liečbou) a po liečbe. Po jednom 28-dňovom liečebnom cykle, v čase maximálnej koncentrácie soraferníbu, bolo QTcB predĺžené o 4 ± 19 ms a QTcF o 9 ± 18 ms, pri porovnaní s liečbou placebom na začiatku. U žiadneho jedinca sa nepotvrdilo QTcB alebo QTcF > 500 ms počas monitorovania EKG po liečbe (pozri čas 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom obličky a obličkovej panvičky (s výnimkou nefroblastómu, nefroblastomatózy, sarkómu zo svetlých buniek, mezoblastického nefrómu, medulárneho karcinómu obličiek a rabdoidného tumoru obličky), karcinómom pečene a vnútropečerých žľazových ciest (s výnimkou hepatoblastómu) a diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Po podaní tabliet sorafenibu bola priemerná relatívna biologická dostupnosť v porovnaní s perorálnym roztokom 38-49 %. Absolútna biologická dostupnosť nie je známa. Po perorálnom podaní sorafenib dosahuje vrcholové koncentrácie v plazme približne za 3 hodiny. Pri podávaní s plnotučným jedlom sa absorpcia sorafenibu znížila o 30 % v porovnaní s podávaním v stave hladovania.

Stredná C_{max} a AUC sa po dávkach 400 mg podávaných dvakrát denne zvýšili menej ako proporcionálne. Väzba sorafenibu na bielkoviny ľudskej plazmy *in vitro* je 99,5 %.

Viacnásobné dávkovanie sorafenibu počas 7 dní malo za následok 2,5 až 7-násobnú akumuláciu v porovnaní s jednorazovým podaním. Rovnovážne koncentrácie sorafenibu v plazme sa dosahujú počas 7 dní s najvyšším až najnižším pomerom stredných koncentrácií menej než 2.

Ustálené koncentrácie sorafenibu podávaného v dávke 400 mg dvakrát denne sa vyhodnocovali u pacientov s DTC, RCC a HCC. Najvyššia priemerná koncentrácia sa pozorovala u pacientov s DTC (približne dvojnásobná v porovnaní s pacientmi s RCC a HCC), aj keď variabilita bola vysoká pre všetky typy nádorov. Dôvod zvýšenej koncentrácie u pacientov s DTC je neznámy.

Biotransformácia a eliminácia

Eliminačný polčas sorafenibu je približne 25-48 hodín. Sorafenib sa metabolizuje predovšetkým v pečeni a podrobuje sa oxidačnému metabolizmu sprostredkovanému CYP3A4, ako aj glukuronizácii sprostredkovanej UGT1A9. Konjugáty sorafenibu sa môžu rozštiepiť v gastrointestinálnom trakte pôsobením bakteriálnej glukuronidázy, čo umožňuje reabsorpciu nekonjugovaného liečiva. Súbežné podanie neomycínu ukázalo vzájomné spolupôsobenie s týmto procesom so znížením priemernej biologickej dostupnosti sorafenibu o 54 %.

Sorafenib predstavuje približne 70-85 % cirkulujúcich analytov v plazme v rovnovážnom stave. Zistilo sa osem metabolitov sorafenibu, z ktorých päť sa detegovalo v plazme. Hlavný cirkulujúci metabolit sorafenibu v plazme, pyridín N-oxid, vykazuje *in vitro* podobný účinok ako sorafenib. Tento metabolit tvorí približne 9-16 % cirkulujúcich analytov v rovnovážnom stave.

Po perorálnom podaní dávky 100 mg roztoku sorafenibu sa 96 % dávky vylúčilo v priebehu 14 dní, 77 % dávky sa vylúčilo stolicou a 19 % dávky sa vylúčilo v moči ako glukuronidované metabolity. Nezmenený sorafenib, ktorý predstavuje 51 % dávky, bol zistený v stolici no nie v moči, čo naznačuje, že vylučovanie žľou nezmeneného liečiva môže prispievať k eliminácii sorafenibu.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Analýza demografických údajov naznačila, že nie sú žiadne vzťahy medzi farmakokinetikou a vekom (do 65 rokov), pohlavím alebo telesnou hmotnosťou.

Pediatrická populácia

Na sledovanie farmakokinetiky sorafenibu sa nevykonali žiadne klinické skúšania s pediatrickými pacientmi.

Rasa

Nie sú žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike medzi jedincami belochmi a aziatmi.

Poškodenie funkcie obličiek

V štyroch Prvých fázach klinických skúšaní bola rovnovážna expozícia sorafenibu podobná u pacientov s miernym až stredne závažným poškodením funkcie obličiek v porovnaní s expozíciou u pacientov s normálnou funkciou obličiek. V klinickom farmakologickom skúšaní (jednorazová dávka sorafenibu 400 mg) sa nepozorovali žiadne vzťahy medzi vystavením účinku sorafenibu a funkciou obličiek u jedincov s normálnou funkciou obličiek, mierne, stredne závažne alebo závažne poškodenou funkciou obličiek. K dispozícii nie údaje o pacientoch vyžadujúcich si dialýzu.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC) s Child-Pughovým skóre A alebo B (miernym až stredne závažným) poškodením funkcie pečene bol rozsah hodnôt expozície porovnateľný s rozsahom pozorovaným u pacientov bez poškodenia funkcie pečene. Farmakokinetika (PK) sorafenibu pri Child-Pughovom skóre A a B u pacientov bez HCC bola podobná farmakokinetike u zdravých dobrovoľníkov. K dispozícii nie sú údaje u pacientov s Childovou-Pughovou klasifikáciou poškodenia funkcie pečene stupeň C (závažné). Sorafenib sa eliminuje hlavne prostredníctvom pečene a expozícia môže byť v tejto skupine pacientov zvýšená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický profil bezpečnosti sorafenibu sa stanovil na myšiach, potkanoch, psoch a králikoch. Štúdie toxicity po opakovanom podávaní odhalili zmeny (degenerácie a regenerácie) rôznych orgánov pri expozíciách pod očakávanými klinickými expozíciami (založené na porovnaní AUC). Po opakovanom podávaní mladým a vyvíjajúcim sa psom sa pozorovali účinky na kosti a zuby pri expozíciách pod klinickou expozíciou. Zmeny spočívali v nepravidelnom zhrubnutí rastovej femorálnej platničky, hypocelularite kostnej drene popri zmenených rastových platničkách a zmeny zloženia dentínu. Podobné účinky neboli vyvolané u dospelých psov.

Vykonan sa štandardný program štúdií genotoxicity a získali sa pozitívne výsledky ako zvýšené štrukturálne chromozomálne aberácie v *in vitro* kvantitatívnej analýze cicavčích buniek (ovária čínskeho škrečka) na klastogenitu v prítomnosti viditeľnej metabolickej aktivácie. Sorafenib nebol genotoxický v Amesovom teste a v *in vivo* kvantitatívnej analýze myšich mikronukleov. Jeden medziprodukt z výrobného postupu, ktorý je tiež prítomný v konečnom liečive (<0,15 %), bol pozitívny na mutagenézu v *in vitro* kvantitatívnej analýze bakteriálnych buniek (Amesov test). Okrem toho testované šarže sorafenibu v štandardných sériách testov genotoxicity zahŕňali 0,34 % PAPE. Štúdie karcinogenity so sorafenibom sa nevykonali.

Na zvieratách sa nevykonali žiadne štúdie so sorafenibom na hodnotenie účinku na fertilitu. Nežiaduci účinok na fertilitu samcov a samíc však možno očakávať pretože štúdie po opakovanom podávaní na zvieratách ukázali zmeny reprodukčných orgánov samcov a samíc pri expozíciách pod očakávanou klinickou expozíciou (založené na AUC). Charakteristické zmeny zahŕňali známky degenerácie a retardácie testes, epididymis, prostaty a semenných váčkov potkanov. Potkanie samice vykazovali centrálnu nekrózu žltého telieska a zastavenie vývoja folikulov vo vaječníkoch. Psy vykazovali degeneráciu tubulov v testes a oligospermiu.

Sorafenib ukázal, že je embryotoxický a teratogénny ak sa podával potkanom a králikom pri expozíciách pod klinickou expozíciou. Pozorované účinky zahŕňajú zníženie telesnej hmotnosti matky a plodu, zvýšený počet resorpcií plodov a zvýšený počet vonkajších a viscerálnych malformácií.

Štúdie vyhodnocujúce environmentálne riziko ukázali, že sorafenibtozylát má potenciál zotrávania v nezmenenej forme, biologickej akumulácie a toxicity pre životné prostredie. Informácie o vyhodnocovaní environmentálneho rizika sú k dispozícii v správe EPAR o tomto lieku (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Sodná soľ kroskarmelózy
Mikrokryštalická celulóza
Hypromelóza
Nátriumlaurylsulfát
Magnéziumstearát

Filmová vrstva tablety:

Hypromelóza
Makrogol (3350)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

112 filmom obalených (4 x 28) tabliet v priehľadnom (PP/hliník) blistrovom balení.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať potenciálne riziko pre životné prostredie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/06/342/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. júla 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. júla 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.