

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexavar 200 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg сорафениб (sorafenib), като тозилат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки (таблетки).

Червени, кръгли, биконвексни филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно лого на Bayer от едната страна и “200” от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хепатоцелуларен карцином

Nexavar е показан за лечение на хепатоцелуларен карцином (вж. точка 5.1)

Бъбречно-клетъчен карцином

Nexavar е показан за лечение на пациенти с напреднал бъбречно-клетъчен карцином, които преди това са лекувани неуспешно с алфа-интерферон или интерлевкин-2 или са неподходящи за тази терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Nexavar трябва да се контролира от лекар, с опит с противораковата терапия.

Дозировка

Препоръчаната доза Nexavar при възрастни е 400 mg (две таблетки от 200 mg) два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 800 mg).

Лечението трябва да продължи до получаване на клиничен ефект или докато се появи неприемлива токсичност.

Корекция на дозата

Лечението на подозираните нежелани реакции може да наложи временно прекъсване или намаляване на дозата при лечението с Nexavar. Когато е необходимо редуциране на дозата, дозата на Nexavar трябва да бъде редуцирана на две таблетки от 200 mg един път дневно (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Nexavar при деца и юноши на възраст < 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Пациенти в старческа възраст:

Не е необходима корекция на дозата при лица в старческа възраст (пациенти по-възрастни от 65-годишна възраст).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма данни при пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

Проследяването на баланса на течностите и електролитите при пациенти с риск за нарушена бъбречна функция е препоръчително.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с Child Pugh A или B (леко и умерено) чернодробно увреждане. Няма данни при пациенти с Child Pugh C (тежко) чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Препоръчва се сорафениб да се прилага на гладно или с храна с ниско или умерено съдържание на мазнини. Ако пациентът възнамерява да приема храна, богата на мазнини, таблетките сорафениб трябва да се вземат най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене. Таблетките трябва да се приемат с чаша вода.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Дерматологична токсичност

Кожна реакция ръка-крак (палмарно-плантарна еритродизестезия) и обрив представляват най-честите нежелани лекарствени реакции с Nexavar. Обривът и кожната реакция ръка-крак са обикновено степен I и II СТС (Common Toxicity Criteria – общи критерии за токсичност), и обикновено се появяват през първите 6 седмици на лечение с Nexavar. Лечението на дерматологичната токсичност може да включва локално лечение за симптоматично облекчаване, временно прекъсване и/или промяна на дозата Nexavar, или прекъсване на лечението с Nexavar при тежки и персистиращи случаи (вж. точка 4.8).

Хипертония

Повишена честота на артериална хипертония е наблюдавана при пациентите, лекувани с Nexavar. Хипертонията обикновено е била лека до умерена, появила се рано по време на курса на лечение и е била повлияна от стандартната антихипертензивна терапия. Кръвното налягане трябва да се мониторира редовно и ако е необходимо да се лекува, в съответствие със стандартната клинична практика. В случаи на тежка и персистираща хипертония или хипертонични кризи, независимо от започналото антихипертензивно лечение, трябва да се има предвид окончателно прекъсване на лечението с Nexavar (вж. точка 4.8).

Кръвоизлив

Повишен риск от кръвоизлив може да се появи след приложение на Nexavar. Ако някой кръвоизлив налага медицинска интервенция, се препоръчва прекъсване на лечението с Nexavar (вж. точка 4.8).

Сърдечна исхемия и/или инфаркт

В рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване (проучване 1, вж. точка 5.1) честотата на спешно лечение на сърдечна исхемия/инфаркти е по-висока в

групата на Nexavar (4,9 %) в сравнение с плацебо групата (0,4 %). При проучване 3 (вж. точка 5.1), честотата на изискващите спешно лечение случаи на сърдечна исхемия/инфаркт е била 2,7 % при пациенти на Nexavar, в сравнение с 1,3 % при плацебо групата. Пациентите с нестабилна коронарна артериална болест или пресен миокарден инфаркт са изключени от тези проучвания. Временно или постоянно прекъсване на лечението с Nexavar трябва да се има предвид при пациенти, които развиват сърдечна исхемия и/или инфаркт (вж. точка 4.8).

Удължаване на QT интервала

Nexavar доказано удължава QT/QTc интервала (вж. точка 5.1), което може да доведе до повишен риск от вентрикуларни аритмии. Употребата на сорафениб трябва да се извършва с повишено внимание при пациенти, които имат или могат да развият удължен QTc интервал, като например пациенти с вроден синдром на удължен QT интервал, пациенти, лекувани с висока кумулативна доза антрациклини, пациенти, приемащи определени антиаритмични лекарства или други лекарствени продукти, които водят до удължаване на QT интервала, и такива с електролитни нарушения, като хипокалиемия, хипокалциемия или хипомагнезиемия. По време на употребата на Nexavar при такива пациенти трябва да се обмисли периодичен мониторинг с електрокардиограми и електролити (магнезий, калий, калций).

Стомашно-чревна перфорация

Стомашно-чревната перфорация е нечесто събитие, за което се съобщава при по-малко от 1% от пациентите, приемащи сорафениб. В някои случаи това не се свързва с наличния интраабдоминален тумор. Терапията със сорафениб трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Няма данни за пациенти с Child Pugh C чернодробно увреждане (тежко). Тъй като сорафениб се елиминира предимно чрез черния дроб, експозицията може да бъде повишена при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2).

Едновременно приложение на варфарин

Редки случаи на кръвотечения или повишаване на INR (International Normalized Ratio) са съобщени при някои пациенти, които са приемали варфарин, докато са на лечение с Nexavar. Пациентите, които приемат едновременно варфарин или фенпрокумон трябва да се мониторира редовно за промени в протромбиновото време, INR или за клинично изявиени кръвоизливи (вж. точка 4.5 и 4.8).

Усложнения при зарастване на рани

Не са проведени специални проучвания за ефекта на сорафениб върху зарастването на рани. Препоръчва се временно прекъсване на лечението с Nexavar, като предпазна мярка при пациенти, претърпели големи хирургични операции. Има ограничен клиничен опит по отношение на възстановяване на лечението след големи хирургични интервенции. Следователно, решението да се поднови лечението с Nexavar след голяма хирургична интервенция трябва да се основава на клиничната преценка за адекватното заздравяване на раната.

Пациенти в старческа възраст

Докладвани са случаи на бъбречна недостатъчност. Трябва да се има предвид мониториране на бъбречната функция.

Бъбречно-клетъчен карцином

Пациенти с висок риск, според MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) прогностична група, не са включени във фаза III на клиничното проучване при бъбречно-клетъчен карцином (вж. проучване 1 в точка 5.1) и не е оценено отношението полза/риск при тези пациенти.

Взаимодействие лекарство-лекарство

Внимание е необходимо, когато се прилага Nexavar със съединения, които се метаболизират/елиминират предимно чрез UGT1A1 (напр. иринотекан) или UGT1A9 (вж. точка 4.5).

Препоръчва се внимание при едновременното приложение с доцетаксел (вж. точка 4.5)

Едновременното прилагане на неомицин или други антибиотици, които могат да предизвикат значителни екологични смущения в стомашно-чревната микрофлора, могат да доведат до намаляване на бионаличността на сорафениб (вж. точка 4.5). Трябва да се има предвид рискът от намалени плазмени концентрации на сорафениб преди започването на курс на лечение с антибиотици.

Съобщава се за по-висока смъртност при пациенти с плоскоклетъчен карцином на белия дроб, лекувани със сорафениб в комбинация с химиотерапии на основата на платина. В две рандомизирани изпитвания, изследващи пациенти с недребноклетъчен карцином на белия дроб в подгрупата на пациенти с плоскоклетъчен карцином, лекувани със сорафениб като допълнение към паклитаксел/карбоплатин, коефициентът на риск за общата преживяемост е оценен на 1,81 (95% CI 1,19; 2,74), а като допълнение към гемцитабин/цисплатин – 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Няма изразена причина за смъртността, но са наблюдавани по-висока честота на белодробна недостатъчност, хеморагии и инфекциозни нежелани реакции при пациенти, лекувани със сорафениб като допълнение на химиотерапии на основата на платина.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Индуктори на метаболитни ензими

Приложението на рифампицин за 5 дни преди приложението на еднократна доза сорафениб води средно до 37 % редуция на AUC на сорафениб. Само индуктори на CYP3A4 активност и/или глюкурониране (напр. жълт кантарион, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон) могат също да повишат метаболизма на сорафениб и по този начин да понижат концентрациите му.

Инхибитори CYP3A4

Кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, приложен един път дневно в продължение на 7 дни на здрави доброволци не променя AUC на единична доза 50 mg сорафениб. Тези данни показват, че клиничните фармакокинетични взаимодействия на сорафениб с CYP3A4 инхибитори са малко вероятни.

Субстрати на CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9

Сорафениб инхибира *in vitro* почти еднакво CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9. Въпреки това, в клинични фармакокинетични изпитвания едновременното приложение на сорафениб 400 mg два пъти дневно с циклофосфамид, субстрат на CYP2B6, или с паклитаксел, субстрат на CYP2C8, не води до клинично значимо инхибиране. Тези данни предполагат, че сорафениб в препоръчителната доза 400 mg два пъти дневно не може да бъде *in vivo* инхибитор на CYP2B6 и CYP2C8.

В допълнение, едновременното лечение със сорафениб и варфарин, субстрат на CYP2C9, не води до изменение в средното PT-INR (*Prothrombin Time-International Normalised Ratio*), в сравнение с плацебо. Следователно може да се очаква, рискът за клинично значимо *in vivo* инхибиране на CYP2C9 от сорафениб да бъде нисък. Все пак при пациенти, приемащи варфарин или фенпрокумон, INR трябва да се проверява редовно (вж. точка 4.4).

Субстрати на CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19

Едновременно приложение на сорафениб и мидазолам, декстрометорфан или омепразол, които са субстрати на цитохроми CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19, съответно, не повлиява експозицията на тези продукти. Това показва, че сорафениб не е нито инхибитор, нито продукт, който повишава активността на тези цитохром Р450 изоензими. Следователно, клиничното фармакокинетично взаимодействие на сорафениб със субстратите на тези ензими са малко вероятни.

Субстрати на UGT1A1 и UGT1A9

In vitro сорафениб инхибира глюкуронирането чрез UGT1A1 и UGT1A9. Клиничното значение на този факт не е известно (вж. по-долу и точка 4.4).

In vitro проучвания на CYP ензимна индукция

Активността на CYP1A2 и CYP3A4 не се променя след лечение на култивирани човешки хепатоцити със сорафениб, което показва, че е малко вероятно сорафениб да идуцира CYP1A2 и CYP3A4.

P-gp-субстрати

In vitro е доказано, че сорафениб инхибира транспортния протеин р-гликопротеин (P-gp). Повишените плазмени концентрации на субстрати на P-gp, като дигоксин не могат да се изключат при едновременно лечение със сорафениб.

Комбинация с други антинеопластични средства

В клинични проучвания Nexavar е прилаган с широка гама други антинеопластични средства с техните обичайни дозировки, включително гемцитабин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, карбоплатин, капецитабин, доксорубицин, иринотекан, доцетаксел и циклофосфамид. Сорафениб няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин, цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин или циклофосфамид.

Паклитаксел/карбоплатин

Приложението на паклитаксел (225 mg/m²) и карбоплатин (AUC = 6) със сорафениб (≤ 400 mg два пъти дневно), приложени с 3-дневно прекъсване на приложението на сорафениб (два дни преди и един след приложение на паклитаксел/карбоплатин), не водят до значителен ефект върху фармакокинетиката на паклитаксел.

Едновременното приложение на паклитаксел (225 mg/m² веднъж на всеки 3 седмици) и карбоплатин (AUC = 6) със сорафениб (400 mg два пъти дневно, без прекъсване на приема) води до 47% увеличение на експозицията на сорафениб, 29% увеличние на експозицията на паклитаксел и 50% увеличение на експозицията на 6-ОН паклитаксел. Фармакокинетиката на карбоплатин не се повлиява.

Тези данни показват, че не е необходима корекция на дозата когато паклитаксел и карбоплатин се прилагат едновременно със сорафениб с 3-дневно прекъсване на приложението на сорафениб (два дни преди и един след приложение на паклитаксел/карбоплатин). Клиничното значение на увеличението на експозицията на сорафениб и паклитаксел, при едновременното приложение със сорафениб без прекъсване на приема, не е известно.

Капецитабин

Едновременното приложение на капецитабин (750-1050 mg/m² два пъти дневно, дни 1-14 на всеки 21 дни) и сорафениб (200 или 400 mg два пъти дневно, продължително непрекъснато приложение) не води до значителна промяна в експозицията на сорафениб, но води до 15 - 50% увеличение на експозицията на капецитабин и 0 – 52% увеличение на експозицията на 5-FU. Клиничното значение на тези малки до умерени увеличения на експозицията на капецитабин и 5-FU при едновременно приложение със сорафениб не е известно.

Доксорубицин/Иринотекан

Едновременното лечение с Nexavar води до 21 % увеличаване на AUC на доксорубицин. Когато се прилага с иринотекан, чийто активен метаболит SN-38 се метаболизира чрез UGT1A1 цикъл, има 67 - 120 % увеличаване на AUC на SN-38 и 26 - 42 % увеличаване на AUC на иринотекан. Клиничното значение на тези данни не е известно (вж. точка 4.4).

Доцетаксел

Доцетаксел (75 или 100 mg/m², приложен еднократно на всеки 21 дни), когато се прилага едновременно със сорафениб (200 mg два пъти дневно, приложен на ден 2 през 19 от 21-дневен цикъл с 3 дневно прекъсване на приложението, около приложението на доцетаксел), води до 36 - 80 % увеличаване на AUC на доцетаксел и 16 - 32 % повишаване на доцетаксел C_{max}. Препоръчва се внимание, когато сорафениб се прилага едновременно с доцетаксел (вж. точка 4.4).

Комбинация с други средства

Неомицин

Едновременното прилагане на неомицин, несистемно антимикробно средство, използвано за унищожаване на стомашно-чревната флора, води до взаимодействие с ентерохепаталния кръговрат на сорафениб (вж. точка 5.2 Метаболизъм и елиминиране) и в резултат на това до намалена експозиция на сорафениб. При здрави доброволци, лекувани с 5-дневна схема на неомицин, средната експозиция на сорафениб намалява с 54%. Ефектите на други антибиотици не са проучвани, но вероятно ще зависят от тяхната способност да взаимодействат с микроорганизмите с глюкуронидазна активност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма данни за употребата на сорафениб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). При плъхове е доказано, че сорафениб и неговите метаболити преминават през плацентата и се очаква сорафениб да причини увреждащи ефекти върху плода. Nexavar не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно показан, след внимателно обсъждане на необходимостта за майката и риска за плода.

Жени с детороден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение.

Кърмене

Не е известно дали сорафениб се екскретира в кърмата. При животни сорафениб и/или неговите метаболити се екскретират в млякото. Тъй като сорафениб може да увреди растежа и развитието на новороденото (вж. точка 5.3), жените не трябва да кърмят по време на лечението със сорафениб.

Фертилитет

Резултатите от проучвания при животни показват, че сорафениб може да увреди мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Няма доказателство, че Nexavar влияе на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-важните сериозни нежелани реакции са миокарден инфаркт/исхемия, стомашно-чревна перфорация, индуциран от лекарството хепатит, кръвоизлив и хипертония/хипертонични кризи.

Най-честите нежелани реакции, свързани с лекарството са диария, обрив, алоpecia и синдром ръка-крак (съответства на синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия по MedDRA).

Нежеланите реакции, докладвани в много клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба, са представени по-долу в таблица 1, подредени по системно-органна класификация (MedDRA) и честота. Честотата се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Всички нежелани лекарствени реакции, докладвани в много клинични изпитвания или по време на постмаркетинговата употреба

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Инфекции и инфестации			фоликулит инфекция	
Нарушения на кръвта и лимфната система	лимфопения	левкопения неутропения анемия тромбоцитопения		
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствителност (включващи кожни реакции и уртикария)	ангиоедем анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система			хипотиреоидизъм хипертиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	хипофосфатемия	анорексия хипокалциемия хипокалиемия	хипонатриемия дехидратация	
Психични нарушения		депресия		
Нарушения на нервната система		периферна сетивна невропатия	обратима задна левкоенцефалопатия*	
Нарушения на ухото и лабиринта		шум в ушите		
Сърдечни нарушения		застойна сърдечна недостатъчност* миокардна исхемия и инфаркт*		удължаване на QT
Съдови нарушения	кръвоизлив (включително стомашно-чревен*, дихателен тракт* и мозъчен кръвоизлив*) хипертония		хипертонични кризи	

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		хрипове	хрема събития, подобни на интерстициална белодробна болест* (пневмонит, радиационен пневмонит, остър респираторен дистрес и др.)	
Стомашно-чревни нарушения	диария гадене повръщане	запек стоматит (включително сухота в устата и глосодиния в езика) диспепсия, дисфагия	гастро езофагеален рефлукс панкреатит гастрит стомашно-чревни перфорации*	
Хепато-билиарни нарушения			повишаване на билирубина и жълтеница холецистит холангит	хепатит, индуциран от лекарството*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив алопеция синдром ръка-крак** еритема сърбеж	суха кожа ексфолиативен дерматит акне десквамация на кожата	екзема еритема мултиформе кератоакантома/ сквамозен клетъчен карцином на кожата	дерматит в резултат на радиационна памет синдром на Stevens-Johnson левкоцитоклас тичен васкулит токсична епидермална некролиза*
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан		артралгия миалгия		рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		бъбречна недостатъчност протеинурия		нефротичен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		еректилна дисфункция	гинекомастия	

Системо-органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора болка (включително уста, корем, кости, туморна болка и главоболие)	астения повишена температура грипоподобно заболяване		
Изследвания	повишена амилаза повишена липаза	намаляване на телесното тегло преходно повишаване на трансaminaзите	преходно повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта патологичен INR патологично протромбиново време	

* Нежеланите реакции могат да имат живото-застрашаващ или фатален изход. Такива събития са или нечести, или по-редки от нечести.

** Синдром ръка-крак съответства на синдрома на палмарно-плантарна еритродисестезия в MedDRA.

Допълнителна информация относно избрани нежелани лекарствени реакции

Застойна сърдечна недостатъчност: В клинични проучвания, спонсорирани от фирмата, застойна сърдечна недостатъчност се съобщава като нежелано събитие при 1,9 % от пациентите, лекувани със сорафениб (N=2 276). В проучване 11213 (RCC) нежелани събития, съответстващи на застойна сърдечна недостатъчност, са докладвани при 1,7 % от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,7 % при получаващите плацебо. В проучване 100554 (HCC) при 0,99 % от лекуваните със сорафениб и при 1,1 % от получаващите плацебо са съобщени такива събития.

Отклонения в лабораторните изследвания

Повишена липаза и амилаза са докладвани много често. STCAE 3 или 4 степен повишени стойности на липазата са се появили при 11 % и 9 % от пациентите в групата с Nexavar, съответно, при проучване 1 (RCC) и проучване 3 (HCC), в сравнение със 7 % и 9 % от пациентите в групата на плацебо. Повишени стойности на амилазата STCAE 3 или 4 степен са се появили при 1 % и 2 % от пациентите в групата с Nexavar, съответно, при проучване 1 и проучване 3, в сравнение с 3 % от пациентите във всяка плацебо група. Клиничният панкреатит е докладван при двама от 451, лекувани с Nexavar пациенти (STCAE 4 степен) при проучване 1, 1 от 297 пациенти лекувани с Nexavar при проучване 3 (STCAE 2 степен) и един от 451 (STCAE 2 степен) в групата с плацебо в проучване 1.

Хипофосфатемията е много честа лабораторна находка, наблюдавана при 45 % и 35 % от лекуваните с Nexavar пациенти в сравнение с 12 % и 11 % от пациентите в групата на плацебо, съответно, при проучване 1 и проучване 3. Хипофосфатемия STCAE 3 степен (1 - 2 mg/dl) при проучване 1 се е появила при 13 % от пациентите, лекувани с Nexavar и 3 % от пациентите в групата на плацебо, а при проучване 3 при 11 % от пациентите лекувани с Nexavar и 2 % от пациентите в плацебо групата. Няма случаи на хипофосфатемия STCAE 4 степен (< 1 mg/dl), съобщени в групата с Nexavar или групата с плацебо при проучване 1 и 1 случай в плацебо групата при проучване 3. Етиологията на хипофосфатемията, свързана с Nexavar не е известна.

При СТСАЕ 3 степен или 4 степен са наблюдавани отклонения в лабораторните показатели при 5 % от пациентите, лекувани с Nexavar, включително лимфопения и неутропения.

Хипокалциемия е докладвана при 12 % и 26,5 % от пациентите, лекувани със сорафениб, сравнено с 7,5 % и 14,8 % при пациентите на плацебо, съответно в проучване 1 и проучване 3. Мнозинството докладвани случаи на хипокалциемия са нисък клас (СТСАЕ 1 и 2 степен). СТСАЕ 3 степен хипокалциемия (6,0 – 7,0 mg/dL) се наблюдава при 1,1 % и 1,8 % от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,2 % и 1,1 % от пациентите в групата на плацебо, а СТСАЕ 4 степен хипокалциемия (< 6,0 mg/dL) се наблюдава при 1,1 % и 0,4 % от пациентите, лекувани със сорафениб, и при 0,5 % и 0 % от пациентите в групата на плацебо, съответно в проучване 1 и 3. Етиологията на хипокалциемията, свързана със сорафениб, не е известна.

При проучвания 1 и 3 се наблюдава понижение на калия при съответно 5,4 % и 9,5 % от пациентите на лечение с Nexavar в сравнение с 0,7 % и 5,9 % от пациентите на плацебо. Повечето от съобщаваните случаи на хипокалиемия са с ниска степен (СТСАЕ 1 степен). При тези проучвания хипокалиемия СТСАЕ степен 3 се развива при 1,1 % и 0,4 % от пациентите на лечение с Nexavar и при 0,2 % и 0,7 % от пациентите в групата на плацебо. Няма съобщения за хипокалиемия СТСАЕ степен 4.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозирането на Nexavar. Най-високата доза сорафениб, проучвана клинично е 800 mg, два пъти дневно. Нежеланите реакции, наблюдавани при тази доза са били предимно диария и дерматологични прояви. В случай на подозирано предозиране, Nexavar да се спре и да се започне поддържащо лечение, когато е необходимо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеоплазмни средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE05.

Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който проявява антипролиферативни и антиангиогенни свойства *in vitro* и *in vivo*.

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който намалява пролиферацията на туморни клетки *in vitro*. Сорафениб инхибира туморния растеж на широк спектър човешки туморни присадки в мишки с отстранен тимус, придружени от редукция на туморната ангиогенеза. Сорафениб инхибира активността на таргетите, присъстващи в туморната клетка (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT и FLT-3) и в туморните съдове (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). RAF-киназите са серин/треонинкинази, докато c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β са рецептор тирозинкинази.

Клинична ефикасност

Клиничната безопасност и ефикасност на Nexavar е проучена при пациенти с хепатоцелуларен карцином (HCC) и при пациенти с бъбречно-клетъчен карцином (RCC) в напреднал стадий.

Хепатоцелуларен карцином

Проучване 3 (проучване 100554) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване при 602 пациенти с хепатоцелуларен карцином. Демографските показатели и характеристиките на заболяването на изходно ниво са били сравними между групата на Nexavar и плацебо групата по отношение на ECOG статус (статус 0: 54 % срещу 54 %; статус 1: 38 % срещу 39 %; статус 2: 8 % срещу 7 %). TNM стадий (стадий I: < 1 % срещу < 1 %; стадий II: 10,4 % срещу 8,3 %; стадий III: 37,8 % срещу 43,6 %; стадий IV: 50,8 % срещу 46,9 %) и BCLC стадий (стадий B: 18,1 % срещу 16,8 %; стадий C: 81,6 % срещу 83,2 %; стадий D: < 1 % срещу 0 %).

Проучването е спряно, след като планиран междинен анализ на OS е преминал предварително определената граница на ефикасност. Този анализ на OS показва статистически значимо предимство на Nexavar спрямо плацебо за OS (HR: 0,69, p = 0,00058, вж. таблица 2).

Има ограничени данни от това проучване при пациенти с чернодробно увреждане Child Pugh B и е включен само един пациент с Child Pugh C.

Таблица 2: Резултати за ефикасност от проучване 3 (проучване 100554) при хепатоцелуларен карцином

Параметър на ефикасност	Nexavar (N=299)	Плацебо (N=303)	P-стойност	HR (95% CI)
Обща преживяемост (OS) [медиана, седмици (95% CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Време до прогресия (TTP) [медиана, седмици (95% CI)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

CI= доверителен интервал, HR= коефициент на риск (Nexavar спрямо плацебо)

*статистически значимо като p-стойността е под предварително определената O'Brien Fleming гранична стойност от 0,0077

**независим радиологичен преглед

Проучване 4 (проучване 11849) е фаза III, международно, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, което оценява клиничната полза от Nexavar при 226 пациенти с хепатоцелуларен карцином. Проучването е проведено в Китай, Корея и Тайван и потвърждава резултатите от Проучване 3 по отношение на благоприятното съотношение полза-риск на Nexavar (HR (OS): 0,68, p = 0,01414).

В предварително определените стратификационни фактори (ECOG статус, наличие или отсъствие на макроскопска съдова инвазия и/или разпространение на тумора извън черния дроб) на Проучване 3 и Проучване 4, коефициентът на риск представя значително подобрите резултати на Nexavar спрямо плацебо. Експлоаторният анализ на подгрупата показва по-слабо изразен ефект от лечението при пациенти с отдалечени метастази в изходното ниво на заболяването.

Бъбречно-клетъчен карцином

Безопасността и ефикасността на Nexavar при лечението на бъбречно-клетъчен карцином (RCC) в напреднал стадий е проучвана в следните две клинични проучвания:

Проучване 1 (проучване 11213) е фаза III многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване с 903 пациенти. Включени са само пациентите с ясен

бъбречно клетъчен карцином и нисък и междинен риск MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Основните цели са цялостната преживяемост и преживяемост без прогресиране (PFS).

Приблизително половината от пациентите имат ECOG статус 0 и половината от пациентите са били в ниска MSKCC прогностична група.

PFS е оценен чрез слеп независим радиологичен преглед, като са използвани критерии RECIST. PFS анализ е проведен на 342 случая при 769 пациенти. Средният PFS е 167 дни при пациентите, рандомизирани към Nexavar, в сравнение до 84 дни при пациентите на плацебо (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 – 0,55; $p < 0,000001$). Възрастта, MSKCC прогностична група, ECOG PS и първичната терапия не повлияват ефекта от лечение.

Междинен анализ (втори междинен анализ) за цялостна преживяемост е проведен при 367 смъртни случаи при 903 пациенти. Номиналната алфа стойност за този анализ е била 0,0094. Медианата на преживяемост е 19,3 месеца при пациенти, рандомизирани към Nexavar, в сравнение с 15,9 месеца при пациентите на плацебо (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; $p < 0,015$). По време на този анализ около 200 пациенти от плацебо групата са преминали към групата със сорафениб.

Проучване 2 е фаза II рандомизирано, с прекъсване проучване при пациенти с метастатични малигнени заболявания, включително RCC. Пациентите със стабилизирано заболяване и лечение с Nexavar са рандомизирани към плацебо или продължават лечението с Nexavar. Преживяемостта без прогресиране на болестта при пациенти с RCC е била значително по-продължителна в групата на Nexavar (163 дни), отколкото в плацебо групата (41 дни) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Удължаване на QT интервала

В клинично фармакологично изпитване са документирани измерванията на QT/QTc при 31 пациенти на изходно ниво (преди лечение) и след лечението. След един 28-дневен цикъл на лечение, в момента на максимална концентрация на сорафениб, QTcB е удължен с 4 ± 19 msec и QTcF с 9 ± 18 msec в сравнение с изходно ниво на плацебо лечение. По време на ЕКГ мониторинга нито един участник не показва QTcB или QTcF > 500 msec след лечението (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията във всички подгрупи на педиатричната популация за бъбречен карцином и карцином на бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, медуларен бъбречен карцином и рабдоиден тумор на бъбреците), и чернодробен карцином, и карцином на интрахепаталните жлъчни пътища (с изключение на хепатобластом).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

След приложение на Nexavar таблетки, средната относителна бионаличност е 38 - 49 %, когато се сравнява с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност не е известна. След перорално приложение, сорафениб достига пикови плазмени концентрации приблизително до 3 часа. Когато се прилага след консумация на храна със богато съдържание на мазнини, абсорбцията на сорафениб е редуцирана с 30 % в сравнение с приложението на гладно. Стойностите на C_{max} и AUC се повишават непропорционално при дози по-високи от 400 mg два пъти дневно. Свързването на сорафениб с плазмените протеини е 99,5 % *in vitro*. Многократното приложение на Nexavar за 7 дни води до 2,5 – 7-кратно кумулиране в сравнение с приложение на еднократна доза. Стационарните плазмени концентрации на сорафениб се постигат до 7 дни, с пиково до минимално отношение на средните концентрации по-малко от 2.

Биотрансформация и елиминиране

Елиминационният полуживот на сорафениб е приблизително 25 - 48 часа. Сорафениб се метаболизира предимно в черния дроб и е подложен на окислителен метаболизъм, медиран посредством цитохром СYP 3A4, както и глюкурониране, посредством UGT1A9. Конюгираните съединения на сорафениб могат да бъдат разцепени в стомашно-чревния тракт от активността на бактериална глюкуронидаза, позволяваща реабсорбцията на неконюгираното лекарствено вещество. Доказано е, че едновременното прилагане на неомизин пречи на този процес, намалявайки средната бионаличност на сорафениб с 54%.

Сорафениб е приблизително 70 - 85 % от циркулиращи вещества в плазмата при стационарно състояние. Идентифицирани са 8 метаболита на сорафениб, 5 от които се откриват в плазмата. Главният циркулиращ метаболит на сорафениб в плазмата, пиридин п-оксид, показва *in vitro* активност, подобна на тази на сорафениб. Този метаболит представлява приблизително 9 - 16 % от циркулиращи вещества в стационарно състояние.

След перорално приложение на доза 100 mg разтвор сорафениб, 96 % от дозата се възстановява в рамките на 14 дни, 77 % от дозата се екскретира в изпражненията и 19 % се екскретира в урината като глюкуронирани метаболити. Непромененият сорафениб, който представлява 51 % от дозата, е установен в изпражненията и не се установява в урината, което показва, че билиарната екскреция на непромененото лекарство може да допринесе за елиминирането на сорафениб.

Фармакокинетика при специални популации

Анализът на демографските данни показва, че няма връзка между фармакокинетиката и възрастта (до 65 годишна възраст), пола или телесното тегло.

Педиатрична популация

Не са проведени проучвания върху фармакокинетиката на сорафениб при педиатрични пациенти.

Раса

Няма клинично значими различия във фармакокинетиките при кавказка и азиатска популация.

Бъбречно увреждане

В 4 клинични проучвания фаза I, стационарната експозиция е подобна при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане в сравнение с експозицията при пациенти с нормална бъбречна функция. При клинично фармакологично проучване (еднократна доза от 400 mg сорафениб) не е наблюдавана връзка между експозицията на сорафениб и бъбречната функция при лица с нормална бъбречна функция, леко, умерено или тежко бъбречно увреждане. Няма данни за пациентите, които се нуждаят от диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с хепатоцелуларен карцином (HCC) с Child-Pugh A или B (леко до умерено) чернодробно увреждане стойностите на експозицията са сравними и са в границите на експозициите, наблюдавани при пациенти без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката (PK) на сорафениб при пациенти с Child-Pugh A или B без HCC е подобна на PK при здрави доброволци. Няма данни при пациенти с Child-Pugh C (тежко) чернодробно увреждане. Сорафениб се елиминира предимно чрез черния дроб и експозицията може да бъде повишена при тази група пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на сорафениб е оценен при мишки, плъхове, кучета и зайци.

Проучванията за токсичност разкриват промени (дегенерационни и регенерационни) в различни органи при експозиция по-ниска от очакваната (въз основа на сравняване на AUC).

След многократно приложение при млади и подрастващи кучета са наблюдавани ефекти върху костите и зъбите при приложение на по-ниски дози. Промените се състоят във неправилно уплътняване на феморалната растежна плочка, хипоцелуларен костен мозък, непосредствено до увредената растежна плочка и увреждане на състава на дентина. Подобни ефекти не са наблюдавани при възрастни кучета.

Проведена е стандартна програма от проучвания върху генотоксичността и са получени положителни резултати, като повишаване на честотата на структурни хромозомни аберации при *in vitro* клетъчна линия от бозайник (яйчник от китайски хамстер) за кластогенност при присъствието на метаболитно активиране. Сорафениб не е генотоксичен в тест на Еймс или в *in vivo* микронуклеарен тест при мишки. Един междинен продукт от производствения процес, който присъства в крайната активна субстанция (< 0,15 %), е бил положителен за мутагенност в *in vitro* бактериално клетъчно изследване (Ames test). Освен това, партидата сорафениб, изследвана със стандартен генотоксичен тест, включва 0,34 % PAPE. Не са проведени проучвания за карциногенност със сорафениб.

Не са проведени специфични проучвания със сорафениб при животни, за да се оцени ефекта върху фертилитета. Нежелан ефект върху мъжкия и женски фертилитет може да се очаква, тъй като при проучвания за хронична токсичност са установени промени в репродуктивните органи на животните от двата пола, при дозировка по-ниска от клиничната доза (въз основа на AUC). Типичните промени се състоят от симптоми на дегенерация и забавяне на развитието на тестисите, епидидима, простата и семенните каналчета на плъхове. Женските плъхове показват централна некроза на корпус лутеум и спиране на развитието на фоликулите на яйчниците. Кучетата показват тубуларна дегенерация на тестисите и олигоспермия.

Сорафениб е ембриотоксичен и тератогенен, когато се прилага на плъхове и зайци с експозиция на дози, по-ниски от клиничните. Наблюдаваните ефекти включват намаляване телесното тегло на майката и плода, повишена честота на резорбция на зародиша и повишен брой на външни и органни малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Кроскармелоза натрий,
Микрокристална целулоза,
Хипромелоза,
Натриев лаурилсулфат,
Магнizieв стеарат.

Таблетна обвивка:

Хипромелоза,
Макрогол (3350),
Титанов диоксид (E 171),
Железен оксид червен (E 172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

112 филмирани таблетки (4 x 28) в прозрачни блистерни опаковки (РР/алуминий).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/342/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 юли 2006
Дата на последно подновяване: 21 юли 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Когато подаването на периодичен актуализиран доклад за безопасност и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexavar 200 mg филмирани таблетки
Сорафениб (Sorafenib)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 200 mg сорафениб (тозилат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

112 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/06/342/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Nexavar 200 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexavar 200 mg таблетки
Sorafenib

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer (Logo)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ПН
ВТ
СР
ЧТ
ПТ
СБ
НД

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Nexavar 200 mg филмирани таблетки сорафениб (sorafenib)

Прочетете внимателно цялата листовката преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Nexavar и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nexavar
3. Как да приемате Nexavar
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Nexavar
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Nexavar и за какво се използва

Nexavar се използва за лечение на рак на черния дроб (хепатоцелуларен карцином).

Nexavar се използва също и за лечение на рак на бъбреците (напреднал бъбречно-клетъчен карцином) в напреднал стадий, когато стандартното лечение не е помогнало да спре Вашето заболяване или се счита за неподходящо. Nexavar е т.нар. *мултикиназен* инхибитор. Той действа като забавя скоростта на растеж на раковите клетки и прекратява кръвоснабдяването, което поддържа растежа на раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Nexavar

Не приемайте Nexavar:

- Ако сте алергични към сорафениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Nexavar.

Обърнете специално внимание при лечението с Nexavar

- **Ако имате кожни проблеми.** Nexavar може да причини обриви и кожни реакции, особено по ръцете и краката. Те обикновено могат да се лекуват от Вашия лекар. В противен случай Вашият лекар може да прекъсне лечението или да спре лечението.
- **Ако имате високо кръвно налягане.** Nexavar може да повиши Вашето кръвно налягане, затова Вашият лекар ще го проследява и може да Ви предпише лекарство за лечение на високо кръвно налягане.
- **Ако имате някакви проблеми с кръвосъсирването или ако приемате варфарин или фенпрокумон.** Лечението с Nexavar може да доведе до по-висок риск от

кървене. Ако приемате варфарин или фенпрокумон, който разрежда кръвта, за да не се образуват съсиреци, може да има по-голям риск от кръвоизлив.

- **Ако получите болка в гърдите или сърдечни проблеми.** Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението или да го спре.
- **Ако имате сърдечно нарушение** като нарушение на проводимостта, наречено „удължаване на QT интервала“.
- **Ако Ви предстои операция или скоро сте имали операция.** Nexavar може да повлияе зарастването на Вашите рани. Вашето лечение с Nexavar ще се прекъсне, ако ще ви оперират. Вашият лекар ще реши, кога да започне отново лечението с Nexavar.
- **Ако приемате иринотекан или Ви се прилага доцетаксел,** които са също лекарства за рак. Nexavar може да засили ефектите на лекарствата особено техните нежелани реакции.
- **Ако приемате неомидин или други антибиотици.** Ефектът на Nexavar може да бъде намален.
- **Ако имате тежко чернодробно увреждане.** Вие може да развиете по-тежки нежелани реакции, когато вземате това лекарство.
- **Ако имате влошена бъбречна функция.** Вашият лекар ще следи баланс на течности и електролити в организма Ви.
- **Фертилитет.** Nexavar може да намали фертилитета и при двата пола. Ако сте засегнати, говорете с Вашия лекар.
- **Стомашната или чревната стена може да се пробие** (*стомашно-чревна перфорация*) по време на лечението (вижте точка 4: Възможни нежелани реакции). В този случай Вашият лекар ще преустанови лечението.

Кажете на Вашия лекар, ако нещо от написаното по-горе се отнася за Вас. Може да се нуждаете от лечение или Вашият лекар може да промени дозата Ви Nexavar, или да спре лечението (вижте също точка 4: Възможни нежелани реакции).

Деца и юноши

Не са провеждани изпитвания с Nexavar при деца и юноши.

Други лекарства и Nexavar

Някои лекарства могат да повлияят Nexavar или да бъдат повлияни от него.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете някое лекарство от този списък или други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта:

- Рифампицин, неомидин или други лекарства, използвани за лечение на инфекции (**антибиотици**)
- Жълт кантарион, билков продукт за лечение на **депресия**,
- Фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал, лекарства за лечение на **епилепсия** и други заболявания,
- Дексаметазон, **кортикостероид**, използван при различни заболявания,
- Варфарин или фенпрокумон, антикоагуланти, използвани за **предпазване от образуване на тромби**,
- Доксорубин, капецитабин, доцетаксел, паклитаксел или иринотекан, които са **лекарства за лечение на рак**,
- Дигоксин, лекарство за лека до умерена **сърдечна недостатъчност**.

Бременност и кърмене

Избягвайте да забременявате, когато се лекувате с Nexavar. Ако е вероятно да забременеете, използвайте подходяща контрацепция по време на лечение. Ако забременеете, докато се лекувате с Nexavar, веднага информирайте Вашия лекар, който ще реши дали да продължи лечението.

Не трябва да кърмите Вашето бебе по време на лечението с Nexavar, тъй като това лекарство може да повлияе растежа и развитието на Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Няма данни, че Nexavar ще повлияе способността за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Nexavar

Препоръчителната доза Nexavar за възрастни е 2 x 200 mg таблетки, два пъти дневно.

Това е еквивалентно на дневна доза от 800 mg или четири таблетки дневно.

Приемайте Nexavar таблетки с чаша вода, на гладно или с храна с малко или умерено съдържание на мазнини. Не приемайте това лекарство с храна богата на мазнини, тъй като това може да намали ефекта на Nexavar. Ако възнамерявате да се храните с храна, богата на мазнини, вземете таблетките най-малко 1 час преди или 2 часа след храна. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Важно е да приемате това лекарство по едно и също време всеки ден, така че в кръвообращението да има постоянно количество.

Обикновено Вие ще вземате това лекарство, колкото е необходимо, докато получите благоприятно клинично повлияване и нямате сериозни нежелани реакции.

Ако сте приели повече от необходимата доза Nexavar

Информирайте Вашия лекар веднага, ако сте приели повече от предписаната доза.

Приемането на по-висока доза Nexavar прави по-вероятни нежеланите реакции или по-тежки особено диария и кожни реакции. Вашият лекар може да Ви каже да спрете приема на това лекарство.

Ако сте пропуснали да приемете Nexavar

Ако сте пропуснали доза я приемете колкото е възможно по-скоро след като сте си спомнили. Ако приближава времето за следващата доза, забравете пропуснатата и продължете както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки, че не всеки ги получава. Това лекарство може да повлияе на резултатите на някои кръвни тестове.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти

- диария
- гадене
- чувство на слабост или умора
- болка (включва болка в устата, корема, главоболие, костите, туморна болка)
- косопад
- зачервяване
- зачервяване или болезнени длани или стъпала (синдром ръка-крак)
- сърбеж или обрив
- повръщане

- кръвоизлив (включително кръвоизлив в мозъка, чревната стена и дихателния тракт; *кръвоизлив*)
- високо кръвно налягане или повишаване на кръвното налягане.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 пациенти

- грипоподобна болест
- висока температура
- стомашно разстройство
- запек
- затруднено гълтане
- възпалена или суха уста, болезнен език
- загуба на тегло
- загуба на апетит
- ниски нива на калций в кръвта
- ниски нива на калий в кръвта (*хипокалиемия*)
- ставна или мускулна болка (*артралгия*)
- нарушена чувствителност на пръстите на ръцете и краката, включително мравучкане или вцепененост
- депресия
- проблеми с ерекцията (*импотентност*)
- хрипове
- акне
- възпалена, суха кожа или белеща се кожа
- сърдечна недостатъчност
- сърдечен удар (*миокарден инфаркт*) или гръдна болка
- шум в ушите
- бъбречна недостатъчност
- необичайно високи нива на протеини в урината (*протеинурия*)

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 пациенти

- възпалена стомашна лигавица (*гастрит*) и киселини (*гастро- езофагеален рефлукс*)
- болка в корема, причинена от панкреатит, възпаление на жлъчния мехур и/или жлъчните канали
- пожълтяване на кожата или очите (*жълтеница*), причинена от високи нива на жлъчни пигменти (*хипербилирубинемия*)
- алергични реакции (включително кожни реакции и копривна треска)
- инфекции на космените фоликули (*фоликулит*)
- общи инфекции
- дехидратация
- увеличение на млечните жлези
- постоянна хрема
- затруднено дишане (*белодробно заболяване*)
- екзема
- понижена или повишена активност на щитовидната жлеза
- множествени кожни обриви (*еритема мултиформе*)
- необичайно високо кръвно налягане
- ерозии на чревната стена (*стомашно-чревни перфорации*)
- обратим оток на тилната част на мозъка, която може да бъде свързана с главоболие, увредено съзнание, припадъци и зрителни симптоми, включително загуба на зрението (*обратима задна левкоенцефалопатия*)
- доброкачествено локализирано кожно образуване (*кератоакантома*)/кожен карцином

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 пациенти

- алергична реакция с подуване на кожата (напр. лице, език), което може да предизвика затруднение при дишане или преглъщане (*ангиоедем*)

- внезапна, тежка алергична реакция, която се проявява, когато сте подложен/а на действието на вещество, към което Вашият организъм е станал чувствителен при предишна употреба (*анафилактична реакция*)
- нарушен сърдечен ритъм (*удължаване на QT*)
- възпаление на черния дроб, което може да доведе до гадене, повръщане, коремна болка и жълтеница (*индуциран от лекарството хепатит*)
- обрив, подобен на слънчево изгаряне, който може да се появи върху кожа, която е била излагана на лъчетерапия, и може да е тежък (*обрив, подобен на лъчев дерматит*)
- сериозни реакции на кожата и/или лигавиците, които могат да включват болезнени мехури и треска, включително отлепване на кожата на големи участъци (*синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза*)
- патологично разрушаване на мускулите, което може да доведе до проблеми с бъбреците (*рабдомиолиза*)
- увреждане на бъбреците, в резултат на което те пропускат големи количества протеин (*нефротичен синдром*)
- възпаление на съдовете на кожата, което може да доведе до обрив (*левкоцитокластичен васкулит*).

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

5. Как да съхранявате Nexavar

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след “Годен до:“ и на всеки блистер след “EXP”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява при температура под 25 °C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Nexavar

- **Активното** вещество е сорафениб. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg сорафениб (като тозилат).
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, хипромелоза, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат.
Филмово покритие: хипромелоза, макрогол, титанов диоксид (E 171), железен оксид червен (E 172).

Как изглежда Nexavar и какво съдържа опаковката

Nexavar 200 mg филмирани таблетки са червени и кръгли, с кръста на Bayer от едната страна и “200” от другата страна. Те се предлагат в календарни опаковки по 112 таблетки: 4 прозрачни блистерни опаковки, всяка по 28 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

Производител

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Германия

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.

Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Италия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба (списъкът с локалните представители се намира в края на тази брошура).

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

Bayer Santé
Tél: +33 (0)3 28 16 34 00

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Bayer Portugal S.A.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Дата на последно преразглеждане на брошурата {месец ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.