

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexavar 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Nexavar powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka Nexavar u dorosłych wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę (równoważna całkowitej dawce dobowej 800 mg). Zaleca się, aby tabletki Nexavar przyjmować bez pokarmu lub z posiłkiem o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczów. Jeśli pacjent zamierza spożyć wysokotłuszczowy posiłek, tabletki Nexavar należy podać przynajmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Tabletki należy połykać popijając szklanką wody.

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

Dostosowanie dawkowania:

Postępowanie w przypadku podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania podawania lub zmniejszenia stosowanej dawki. Jeśli niezbędna jest redukcja dawki, dawkowanie produktu Nexavar należy ograniczyć do dwóch tabletek po 200 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież: Nie badano bezpieczeństwa oraz skuteczności produktu Nexavar u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Nexavar nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.3).

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

Niewydolność nerek: Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u chorych z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny >30ml/min).

Brak danych dotyczących stosowania leku w ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <30ml/min) lub u chorych wymagających dializowania (patrz punkt 5.2).

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

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

Niedokrwienie mięśnia sercowego i(lub) zawał: W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą, częstość występowania wymagających leczenia zdarzeń niedokrwienia mięśnia sercowego/zawału była wyższa w grupie przyjmującej Nexavar (2,9%) w porównaniu do grupy placebo (0,4%). Pacjenci z niestabilną chorobą wieńcową lub niedawno przeżytym zawałem serca byli wykluczeni z tego badania. Należy rozważyć czasowe lub całkowite odstawienie produktu Nexavar u pacjentów, u których dochodzi do niedokrwienia i(lub) zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8).

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

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

Powikłania gojenia się ran: Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę wpływu sorafenibu na gojenie ran. U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się jako środek

ostrożności czasowe przerwanie leczenia produktem Nexavar. Ograniczone doświadczenie kliniczne służące określeniu czasu ponownego rozpoczęcia podawania produktu Nexavar chorym po dużym zabiegu chirurgicznym sprawia, że decyzję o przywróceniu leczenia produktem Nexavar po dużym zabiegu chirurgicznym należy oprzeć na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia rany.

Osoby w podeszłym wieku: Doświadczenie w stosowaniu leku Nexavar u osób w podeszłym wieku jest ograniczone. Zaobserwowano przypadki niewydolności nerek. Należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek.

Pacjenci z grup dużego ryzyka, zgodnie z prognostycznymi grupami według MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nie brali udziału w badaniach klinicznych III fazy i nie oceniano dla nich stosunku korzyści do ryzyka.

Interakcje lekowe:

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

Nie można wykluczyć zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu, jeżeli jest on podawany jednocześnie z lekami przeciw nadkwaśności (patrz punkt 4.5).

Substancje indukujące aktywność enzymów można podać jednocześnie z sorafenibem jedynie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ stężenie sorafenibu w osoczu może się zmniejszać (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki przeciw nadkwaśności: Ze wzrostem pH zmniejsza się rozpuszczalność sorafenibu. Nie badano wpływu leków przeciw nadkwaśności, takich jak: leki zobojętniające, antagoniści receptora H₂ czy inhibitory pompy protonowej na biodostępność sorafenibu. Nie można wykluczyć zmniejszenia stężenia sorafenibu w osoczu i dlatego, jeśli to możliwe, podczas leczenia sorafenibem powinno się unikać długotrwałego stosowania leków przeciwko nadkwaśności.

Induktory CYP3A4 i UGT1A9: Substancje indukujące aktywność enzymów (np. ryfampicyna, *Hypericum perforatum* - ziele dziurawca, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i deksametazon) mogą nasilać metabolizm sorafenibu poprzez CYP3A4 i UGT1A9, a tym samym zmniejszać stężenia sorafenibu. Leki te można zastosować jednocześnie jedynie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

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

Substraty CYP2C9: Sorafenib hamował CYP2C9 *in vitro*. Nie można wykluczyć, że sorafenib może zwiększać stężenie jednocześnie podawanych substratów CYP2C9. Jednoczesne podawanie produktu Nexavar z warfaryną, substratem CYP2C9, nie zmieniało średnich wartości czasu protrombinowego i INR w porównaniu z placebo. Niemniej u chorych przyjmujących warfarynę lub fenpropakumon należy regularnie sprawdzać wartości INR (patrz punkt 4.4).

Substraty CYP2B6 i CYP2C8: Sorafenib hamował CYP2B6 i CYP2C8 *in vitro*, jednakże kliniczne znaczenie tego zjawiska nie było badane. Nie można wykluczyć, że sorafenib może podwyższać stężenie jednocześnie podawanych substratów CYP2B6 (np. bupropion, cyklofosfamid, efawirenz, ifosfamid, metadon) i CYP2C8 (np. paklitaksel, amodiachina, repaglinid).

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

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

Badania indukcji enzymu CYP in vitro: Aktywność CYP1A2 i CYP3A4 nie ulegała zmianie po dodawaniu sorafenibu do hodowli ludzkich hepatocytów co wskazuje, że indukowanie CYP1A2 i CYP3A4 przez sorafenib jest mało prawdopodobne.

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

Skojarzone podawanie z innymi lekami przeciwnowotworowymi: W ramach badań klinicznych Nexavar podawano z szeregiem różnych innych leków przeciwnowotworowych stosowanych w ogólnie przyjętych schematach dawkowania, w tym z gemcytabiną, oksaliplatyną, doksorubicyną i irynotekaniem. Sorafenib nie wpływał na farmakokinetykę gemcytabiny ani oksaliplatyny. Jednoczesne podawanie produktu Nexavar z doksorubicyną powodowało zwiększenie jej AUC o 21%. Nexavar stosowany jednocześnie z irynotekaniem, którego aktywny metabolit SN-38 podlega dalszym przemianom w szlaku UGT1A1, powodował zwiększenie AUC SN-38 o 67-120% i AUC irynotekanu o 26-42%. Znaczenie kliniczne tych obserwacji pozostaje niewyjaśnione (patrz punkt 4.4).

4.6 Ciąża i laktacja

Nie ma danych dotyczących stosowania sorafenibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym wady rozwojowe płodu (patrz punkt 5.3). U szczurów wykazano, że sorafenib i jego metabolity przenikają przez łożysko i należy przyjąć, że sorafenib doprowadza do uszkodzenia płodu. Produktu Nexavar nie należy podawać w ciąży, chyba że istnieje wyraźna konieczność, po szczegółowym rozważeniu potrzeb matki i ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem Nexavar. Wyniki badań na zwierzętach wykazują ponadto, że sorafenib może zaburzać płodność męską i żeńską (patrz punkt 5.3).

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

Ocenę bezpieczeństwa stosowania produktu Nexavar opracowano na podstawie danych z badań klinicznych, pochodzących od 1286 chorych z nowotworami złośliwymi, którzy otrzymywali Nexavar w monoterapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka, wysypka, łysienie, reakcje skórne na stopach i dłoniach.

Tabela 1: Działania niepożądane, obserwowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z badanych grup – Badanie 11213 (patrz Badanie 1 w punkcie 5.1).

Klasyfikacja układów narządowych	Termin	Nexavar N=451			Placebo N=451		
		Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4	Wszystkie stopnie	Stopień 3	Stopień 4
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	anoreksja	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Zaburzenia naczyń	nadciśnienie tętnicze	12%	2%	<1%	1%	<1%	0%
	zaczernienie twarzy	6%	0%	0%	2%	0%	0%
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	biegunka	38%	2%	0%	9%	<1%	0%
	nudności	16%	<1%	0%	12%	<1%	0%
	wymioty	10%	<1%	0%	6%	<1%	0%
	zaparcie	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	28%	<1%	0%	9%	<1%	0%
	łysienie	25%	<1%	0%	3%	0%	0%
	zespół ręka-stopa	19%	4%	0%	3%	0%	0%
	świąd	17%	<1%	0%	4%	0%	0%
	rumień	15%	0%	0%	4%	0%	0%
	suchość skóry	11%	0%	0%	2%	0%	0%
	łuszczenie skóry	7%	<1%	0%	2%	0%	0%
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	ból stawów	6%	<1%	0%	3%	0%	0%
	ból kończyn	6%	<1%	0%	2%	0%	0%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	męczliwość	15%	2%	0%	11%	<1%	0%
	astenia	9%	<1%	0%	4%	<1%	0%

Działania niepożądane, opisywane w licznych badaniach klinicznych, zestawiono poniżej w tabeli 2, z podziałem na narządy i układy (wg MedDRA), zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości określono następująco: bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1000, <1/100).

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

Tabela 2: Wszystkie działania niepożądane obserwowane u chorych w ramach licznych badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządowych	Bardzo często >1/10	Często >1/100, <1/10	Niezbyt często >1/1 000, <1/100
Zakażenia i infestacja			zapalenie mieszków włosowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	limfopenia	leukopenia neutropenia niedokrwistość małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje z nadwrażliwości (w tym reakcje skórne i pokrzywka)
Zaburzenia endokrynologiczne			niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipofosfatemia	anoreksja	hiponatremia odwodnienie
Zaburzenia psychiczne		depresja	
Zaburzenia układu nerwowego		obwodowa neuropatia czuciowa	
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne	
Zaburzenia serca			niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał
Zaburzenia naczyń	krwotok nadciśnienie tętnicze		przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		chrypka	wyciek z nosa
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	biegunka nudności wymioty	zaparcie zapalenie jamy ustnej (w tym suchość w jamie ustnej i ból języka) dyspepsja dysfagia	choroba refluksowa przełyku zapalenie trzustki zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			hiperbilirubinemia i żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka łysienie zespół ręka-stopą* rumień świąd	suchość skóry złuszczające zapalenie skóry trądzik łuszczenie się skóry	wyprysk rumień wielopostaciowy mniejszy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości		ból stawów ból mięśniowy	

Klasyfikacja układów narządowych	Bardzo często >1/10	Często >1/100, <1/10	Niezbyt często >1/1 000, <1/100
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		zaburzenia erekcji	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie, w tym ból (jamy ustnej, brzucha, kości, głowy)	astenia gorączka zespół grypopodobny	
Badania	wzrost aktywności amylazy wzrost aktywności lipazy	zmniejszenie masy ciała przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz	przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi nieprawidłowe wartości INR nieprawidłowy poziom protrombiny

* Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej wg MedDRA

Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych

Bardzo często opisywano zwiększenie aktywności lipazy i amylazy. W badaniu Badanie 1, podwyższona aktywność lipazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE wystąpiła u 11% chorych w grupie otrzymującej Nexavar w porównaniu z 7% pacjentów w grupie placebo. Podwyższenie aktywności amylazy stopnia 3 lub 4 wg CTCAE opisywano u 1% chorych w grupie produktu Nexavar w porównaniu z 3% pacjentów w grupie placebo. Klinicznie jawne zapalenie trzustki stwierdzono u 2 spośród 451 chorych leczonych produktem Nexavar (stopień 4 wg CTCAE) i u 1 z 451 (stopień 2 wg CTCAE) w grupie placebo w ramach Badanie 1.

Hipofosfatemia była bardzo często stwierdzana w badaniach laboratoryjnych i zaobserwowano ją u 45% chorych otrzymujących Nexavar w porównaniu z 12% chorych przyjmujących placebo. Hipofosfatemia stopnia 3 wg CTCAE (1-2 mg/dl) wystąpiła u 13% leczonych produktem Nexavar i u 3% pacjentów z grupy placebo. Nie obserwowano hipofosfatemii stopnia 4 wg CTCAE (<1 mg/dl) ani w grupie otrzymującej Nexavar ani w grupie placebo. Etiologia hipofosfatemii związanej ze stosowaniem produktu Nexavar jest nieznana.

Stwierdzano następujące działania niepożądane stopnia 3 lub 4 wg CTCAE:

- limfopenię u 13% chorych otrzymujących Nexavar i u 7% chorych z grupy placebo,
- neutropenię u 5% chorych otrzymujących Nexavar i u 2% pacjentów z grupy placebo,
- niedokrwistość u 2% chorych otrzymujących Nexavar i u 4% pacjentów w grupie placebo,
- małopłytkowość u 1% chorych otrzymujących Nexavar i u 0% pacjentów w grupie placebo.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE05

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

Mechanizm działania i efekty farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Nexavar w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (ang. RCC) oceniano w dwóch badaniach klinicznych:

Badanie 1 było wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie ślepą próbą kliniczną III fazy przeprowadzoną u 903 pacjentów. Włączono do niej wyłącznie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki oraz z małym i umiarkowanym ryzykiem wg MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: przeżywalność ogólna oraz przeżywalność bez progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival). Około połowa chorych miała wartość 0 w skali wydolności ECOG, a połowa była w prognostycznej grupie o małym ryzyku wg MSKCC.

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja:

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

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

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

Metabolizm i eliminacja:

Okres półtrwania eliminacji sorafenibu wynosi w przybliżeniu 25-48 godzin. Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i ulega przemianom oksydacyjnym zależnym od CYP3A4 oraz przemianie do glukuronidów w wyniku działania UGT1A9.

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

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

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

Dzieci i młodzież: Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę sorafenibu u dzieci i młodzieży.

Rasa: Średnia ekspozycja na sorafenib była niższa u Japończyków względem pacjentów rasy kaukaskiej, jednak rozrzut wartości ekspozycji był znaczny. Kliniczne znaczenie tego zjawiska nie jest ustalone.

Niewydolność nerek: W czterech badaniach klinicznych I fazy ekspozycja na sorafenib w stanie stacjonarnym była podobna u chorych z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z ekspozycją u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie ma danych dotyczących chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Niewydolność wątroby: U chorych z rakiem wątrobowo-komórkowym, z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby wartości ekspozycji były porównywalne i mieściły się w zakresie wartości obserwowanych u pacjentów bez zaburzenia czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child-Pugh). Sorafenib jest metabolizowany głównie w wątrobie i w tej populacji pacjentów ekspozycja może być zwiększona.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczny profil bezpieczeństwa sorafenibu oceniono u myszy, szczurów, psów i królików.

Badania toksyczności po wielokrotnym podaniu leku ujawniły pewne zmiany (zwyrodnienia i regeneracje) w różnych narządach, przy wartości ekspozycji poniżej przewidywanej ekspozycji klinicznej (na podstawie porównań AUC).

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

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

Amesa). Serie sorafenibu badane w standardowym zestawie testów genotoksyczności zawierały 0,34% PAPE.

Nie przeprowadzono badań oceniających działanie rakotwórcze sorafenibu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

sodu kroskarmeloza
celuloza mikrokrystaliczna
hypromeloza
sodu laurylosiarczan
magnezu stearynian

Otoczka:

hypromeloza
makrogol (3350)
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzania badań i dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zgodnie z Planem Monitorowania Bezpieczeństwa.

Zaktualizowany „Plan Zarządzania Ryzykiem”, zgodny z dokumentem CHMP „Wytyczne dotyczące systemów zarządzania ryzykiem” (ang. *Guideline on Risk Management Systems*) dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, należy złożyć w tym samym czasie, co kolejny okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR), w ciągu 60 dni od uzyskania ważnej informacji (dotyczącej monitorowania bezpieczeństwa terapii lub minimalizacji ryzyka), kiedy będą dostępne wyniki badania, bądź na żądanie organu kontroli leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexavar 200 mg tabletki powlekane
sorafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

112 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Lek do stosowania doustnego.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Niemcy

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Nexavar 200 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexavar 200 mg tabletki
Sorafenib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO



3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

PON
WTO
ŚRO
CZW
PIĄ
SOB
NIE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Nexavar 200 mg tabletki powlekane sorafenib

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić o tym lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Nexavar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem Nexavar
3. Jak stosować Nexavar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nexavar
6. Inne informacje

1. CO TO JEST NEXAVAR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Nexavar stosuje się w leczeniu raka nerki w zaawansowanym stadium (zaawansowany rak nerki) u pacjentów, u których standardowa terapia nie przyniosła efektów w postaci zatrzymania choroby lub gdy uznano, że nie jest ona wskazana. Nexavar jest tak zwanym inhibitorem wielokinazowym. Działa w ten sposób, że zmniejsza tempo wzrostu komórek rakowych i odcina dopływ krwi, który podtrzymuje rozwój komórek raka.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM NEXAVAR

Kiedy nie stosować leku Nexavar

- jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie** (nadwrażliwość) na sorafenib lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nexavar. Składniki te wymieniono na końcu tej ulotki.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Nexavar

- Jeśli wystąpią **zmiany na skórze**. Nexavar może powodować wysypkę i reakcje skórne, zwłaszcza na dłoniach i stopach. Zwykle zmiany te mogą być leczone przez lekarza prowadzącego. Jeśli nie ustępują, lekarz może czasowo przerwać leczenie Nexavar lub zaprzestać go całkowicie.
- Jeśli osoba, której przepisano lek, ma **podwyższone ciśnienie tętnicze**. Nexavar może podwyższać ciśnienie krwi. Lekarz prowadzący będzie sprawdzał wartości ciśnienia i w przypadku ich podwyższenia może podać leki, aby je obniżyć.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek **krwawienia** albo jeśli osoba, której przepisano Nexavar **przyjmuje warfarynę lub fenpropakumon**. Leczenie Nexavar może zwiększać ryzyko krwawień. Osoba przyjmująca warfarynę lub fenpropakumon, które zmniejszają krzepliwość krwi aby zapobiec zakrzepom, może mieć zwiększone ryzyko krwawienia.
- Jeśli występują **bóle w klatce piersiowej lub problemy z sercem** lekarz może uznać za konieczne przerwanie leczenia Nexavar lub całkowite jego zaprzestanie.
- Jeżeli **planuje się zabieg chirurgiczny lub niedawno przeprowadzono operację**. Nexavar może wpływać na sposób gojenia się rany. Zazwyczaj przestaje się przyjmować Nexavar w przypadku operacji. Lekarz prowadzący zadecyduje, kiedy powrócić do leczenia Nexavar.

- **Jeżeli osoba, której przepisano Nexavar, przyjmuje także irynotekan**, który jest również lekiem przeznaczonym do leczenia raka. Nexavar może nasilać jego działanie, a zwłaszcza działania niepożądane.
- Jeśli występuje **poważne zaburzenie czynności wątroby** mogą wystąpić poważniejsze działania niepożądane w trakcie przyjmowania leku.
- **Płodność**. Nexavar może zmniejszać płodność zarówno u mężczyzn jak i kobiet. Wszelkie kwestie związane z płodnością należy omówić z lekarzem.

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

Stosowanie Nexavar z innymi lekami

Niektóre leki mogą wpływać na działanie Nexavar, lub też ich działanie może być zmienione przez Nexavar. Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, czy osoba, której przepisano Nexavar, przyjmuje jakikolwiek lek z poniższej listy:

- Ryfampicyna, **antybiotyk**
- Ziele dziurawca, stosowane w leczeniu **depresji**
- Fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital, leki stosowane w **padaczce** i innych chorobach
- Deksametazon, **kortykosteroid** podawany w różnych chorobach
- Warfaryna lub fenpropakumon, leki przeciwzakrzepowe podawane w celu **zapobiegania zakrzepom**
- Doksorubicyna i irynotekan, inne **leki przeciwnowotworowe**
- Digoksyna, stosowana w leczeniu łagodnej i umiarkowanej **niewydolności serca**
- Leki przeciwko **nadkwaśności** i inne leki do leczenia **zgagi**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

3. JAK STOSOWAĆ NEXAVAR

Dla dorosłych Nexavar zwykle dawkuje się dwa razy dziennie po dwie tabletki zawierające po 200 mg.

Odpowiada to dawce dobowej 800 mg lub czterem tabletkom.

Nexavar należy łykać, popijając szklanką wody, na czczo lub z posiłkami o małej lub umiarkowanej zawartości tłuszczu. Nie należy przyjmować leku z wysokotłuszczowymi posiłkami, ponieważ może to obniżyć skuteczność Nexavar. W przypadku planowania posiłku o dużej zawartości tłuszczu tabletki należy przyjąć przynajmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. Zawsze należy zażywać Nexavar dokładnie tak, jak zalecił lekarz. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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

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

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Nexavar

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

Pominięcie zażycia dawki leku Nexavar

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Bardzo częste działania niepożądane

(Mogą wystąpić u 1 na 10 osób lub częściej)

- biegunka
- nudności (mdłości)
- uczucie osłabienia lub zmęczenia
- ból (w tym ból w jamie ustnej, ból brzucha, kości, głowy)
- łysienie
- zaczerwienienie twarzy
- zaczerwienienie lub bolesność dłoni lub stóp („zespół ręka-stopa”)
- świąd lub wysypka
- wymioty
- krwawienie (krwotok)
- podwyższone ciśnienie tętnicze lub okresowe wzrosty ciśnienia krwi

Częste działania niepożądane

(Mogą wystąpić z częstością pomiędzy 1 na 10 a 1 na 100 osób)

- dolegliwości grypopodobne
- gorączka
- niestrawność
- zaparcie
- trudności w połykaniu
- zapalenie lub suchość w jamie ustnej, ból języka
- utrata masy ciała
- utrata łaknienia
- ból stawów lub mięśni
- zaburzenia czucia w palcach rąk i stóp, także mrowienie lub drętwienie
- depresja
- zaburzenia erekcji (impotencja)
- chrypka
- trądzik
- cechy zapalenia skóry, skóra sucha i łuszcząca się
- szumy uszne

Działania niepożądane występujące niezbyt często

(Mogą wystąpić z częstością mniejszą niż 1 na 100 osób)

- zapalenie błony śluzowej (wyściółki) żołądka i zgaga (choroba refluksowa przełyku)
- ból brzucha spowodowany zapaleniem trzustki
- zażółcenie skóry lub oczu (żółtaczką) spowodowana wysokimi stężeniami barwników żółci (hiperbilirubinemia)
- odczyny uczuleniowe (w tym reakcje ze strony skóry i katar sienny)
- zapalenie mieszków włosowych (*folliculitis*)
- zakażenia
- odwodnienie
- powiększenie piersi
- uporczywy wyciek z nosa
- wyprysk (egzema)
- zawał serca lub ból w klatce piersiowej
- niedoczynność tarczycy
- liczne różnorodne wykwity skórne (rumień wielopostaciowy mniejszy)
- wyjątkowo wysokie ciśnienie krwi

Jeżeli u osoby, której przepisano Nexavar, **wystąpi jakiegokolwiek z wymienionych działań niepożądanych**, należy zwrócić się do lekarza.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NEXAVAR

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Nexavar po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i na każdym blistrze po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Nexavar

Substancją czynną leku jest sorafenib. 1 tabletkę zawiera 200 mg sorafenibu (w postaci tozylanu).

Inne składniki leku to:

rdzeń tabletki: kroskarmeloza sodowa, celuloza mikrokryształiczna, hypromeloza, laurylosiarczan sodowy, magnezu stearynian.

otoczka: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172).

Jak wygląda lek Nexavar i co zawiera opakowanie

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Niemcy

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

België / Belgique / Belgien

Bayer s.a.-n.v., Division Pharma
Louizalaan 143 / avenue Louise
B-1050 Bruxelles / Brussel / Brüssel
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

Česká republika

Bayer Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 158
PL-02-326 Warszawa
Polsko
Tel: +48-22-572 38 33

Danmark

Bayer A/S, Pharma
Postboks 2090
Nørgaardsvej 32
DK-2800 Kgs. Lyngby
Tlf: +45-45235000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Tel: +49-(0)214-3051348

Eesti

Bayer AB, Pharma
Box 5237
Drakegatan 1
S-402 24 Göteborg
Rootsi
Tel: +46-(0)31-839800

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Σωρού 18-20 Πολύδροσο
GR-151 25 Μαρούσι – Αθήνα
Τηλ: +30 210 6187612
+30-210-6187571

España

Química Farmacéutica Bayer S.A.
Pau Claris, 196
E-08037 Barcelona
Tel: +34-93-4956500

France

Bayer Pharma SAS
13, rue Jean Jaurès
F-92807 Puteaux Cedex
Tél: +33-(0)1-49065864

Ireland

Bayer plc, Pharmaceutical Division
Bayer House
Strawberry Hill, Newbury
Berkshire RG14 1JA
United Kingdom
Tel: +44-(0)1635-563000

Luxembourg / Luxemburg

Bayer s.a.-n.v., Division Pharma
Louizalaan 143 / avenue Louise
B-1050 Bruxelles / Brüssel
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32-(0)2-5356311

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Alkotás u.50.
H-1123 Budapest
Tel.:+36-1487-4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Triq il Masgar
Qormi, QRM 09
Tel: +356-21446205

Nederland

Bayer B.V., Divisie Farma
Energieweg 1
NL-3641 RT Mijdrecht
Tel: +31-(0)297-280666

Norge

Bayer AS
Drammensveien 147B
N-0212 Oslo
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Geschäftsbereich Pharma
Lerchenfelder Gürtel 9 - 11
A-1164 Wien
Tel: +43-(0)1-71146-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 158
PL-02-326 Warszawa
Tel.: +48-22-572 38 33

Portugal

Bayer Portugal S.A., Divisão Farmacêutica
Rua da Quinta do Pinheiro, 5
P-2794-003 Carnaxide
Tel: +351-21-4164200

Slovenija

Bayer Pharma d. o. o.
Bravničarjeva 13
SI-1000 Ljubljana
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Ísland

Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Tel: +354 535 7000

Italia

Bayer S.p.A.
Viale Certosa 130
I-20156 Milano
Tel: +39-02-39781

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Λεωφ.Γ.Κραυιδιωτη 185
Βιομηχανικη Λατσια, Λευκωσια 1664
Τηλ: +357 22747747

Latvija

Bayer AB, Pharma
Box 5237
Drakegatan 1
S-402 24 Göteborg
Zviedrija
Tel: +46-(0)31-839800

Lietuva

Bayer AB, Pharma
Box 5237
Drakegatan 1
S-402 24 Göteborg
Švedija
Tel: +46-(0)31-839800

Slovenská republika

Bayer Sp. z o.o.
Aleje Jerozolimskie 158
PL-02-326 Warszawa
Pol'sko
Tel: +48-22-572 38 33

Suomi/Finland

Bayer Oy
Lääkeosasto / Läkemedelsavdelningen
PL/PB 13, Suomalaistentie 7/ Finländarvägen 7
FIN-02271 Espoo / Esbo
Puh/Tel: +358-(0)9-887887

Sverige

Bayer AB, Pharma
Box 5237
Drakegatan 1
S-402 24 Göteborg
Tel: +46-(0)31-839800

United Kingdom

Bayer plc, Pharmaceutical Division
Bayer House
Strawberry Hill, Newbury
Berkshire RG14 1JA - UK
Tel: +44-(0)1635-563000

Data zatwierdzenia ulotki: