

700/07-11.06

Меню

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexavar 200 mg film coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Червени, кръгли, биконвексни филмирани таблетки, означени с логото на Bayer от едната страна и "200" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

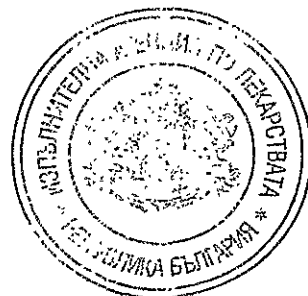
4.1 Терапевтични показания

Nexavar е показан за лечение на пациенти с напреднал бъбречно клетъчен карцином, които 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 цитостатична терапия. Препоръчаната доза Nexavar при възрастни е 400 mg (две таблетки от 200 mg) два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 800 mg). 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 храна. Таблетките трябва да се гълтат с чаша вода.

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).

Педиатрични пациенти: Безопасността и ефикасността при деца и подрастващи (< 18 години) не е проучвана. Nexavar не се препоръчва за използване при деца и подрастващи, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.3).

Пациенти в напреднала възраст:

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

Бъбречно увреждане:

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min).

Няма данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) или пациенти на диализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане:

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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

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 CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria), 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 пред вид 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 честотата на спешно лечение на сърдечна исхемия/инфаркти е по-висока в групата на Nexavar (2,9%) в сравнение с плацебо групата (0,4%). Пациентите с нестабилна коронарна артериална болест или пресен миокарден инфаркт са изключени от това проучване. 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).

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. точка 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 вземали варфарин, докато са на лечение с Nexavar. Пациентите, които вземат едновременно варфарин или фенпрокумон трябва да се мониторират редовно за промени в протромбиновото време, INR или за клинично изявени кръвоизливи (вж. точка 4.5 и 4.8).

Усложнения при зарастване на рани: Не са проведени официални 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 клиничното състояние от адекватното заздравяване на раната.

Пациенти в напреднала възраст: Опитът с използването на Nexavar при пациенти в напреднала възраст е ограничен. Докладвани са случаи на



бъбречна недостатъчност. Трябва да се има пред вид мониториране на бъбречната функция.

Пациенти с висок риск, според MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) прогностична група, не са включени в клиничното проучване във фаза III и не е оценено отношението полза/риск при тези пациенти.

Взаимодействие лекарство-лекарство: Внимание е необходимо, когато се прилага Nexavar с компоненти, които се метаболизират/елиминират предимно чрез UGT1A1 (иринотекан) или UGT1A9 (вж. точка 4.5).

Понижени плазмени концентрации на сорафениб не могат да се изключат при едновременно приложение на антиацидни лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Субстанции, които индуцират ензимна активност, трябва да се прилагат едновременно със сорафениб само след внимателна оценка на отношението полза-риск, тъй като плазмените концентрации на сорафениб могат да се понижат (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Анти-ацидни лекарства: Разтворимостта на сорафениб намалява при повишено рН. Ефектът на анти-ацидните лекарствени продукти, като антиацидни, H₂-антагонисти или инхибитори на протонната помпа, върху бионаличността на сорафениб не е проучвана. Не могат да се изключат понижени плазмени концентрации на сорафениб и ако е възможно, хронично лечение с анти-ацидни лекарства трябва да се избягва по време на лечението със сорафениб.

CYP3A4 и UGT1A9, повишаващи активността:

Субстанции, които индуцират ензимна активност (напр. рифампицин, *Nyericum perforatum*, известен също като St. John's Wort, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон) могат да повишат метаболизма на сорафениб чрез CYP3A4 и UGT1A9 и по този начин понижават концентрацията на сорафениб. Тези лекарства трябва да се прилагат едновременно само след внимателна оценка на полза-риск.

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



CYP2C9 субстрати: Сорафениб инхибира CYP2C9 *in vitro*. Не може да се изключи възможността, че сорафениб може да повиши концентрацията на едновременно приложени субстрати на CYP2C9. Едновременното лечение с Nexavar и варфарин, CYP2C9 субстрат, не води до промени в стойностите на PT-INR в сравнение с плацебо. Обаче, пациентите, вземащи варфарин или фенпрокоумон, трябва да проверяват редовно техния INR (вж. точка 4.4).

CYP2B6 и CYP2C8 субстрати: Сорафениб инхибира CYP2B6 и CYP2C8 *in vitro*, но клиничното значение на това инхибиране не е оценено. Не може да се изключи, че сорафениб може да повиши концентрациите на едновременно приложените субстрати CYP2B6 (напр. бупропион, циклофосфамид, ефавиренц, ифосфамид, метадон) и CYP2C8 (напр. паклитаксел, амодиаквин, репаглинид).

UGT1A1 и UGT1A9 субстрати: *In vitro* сорафениб инхибира глюкуронирането чрез UGT1A1 и UGT1A9. Клиничното значение на този факт не е известно (вж. точка 4.4).

CYP изоформи селективни субстрати: Едновременно приложение на сорафениб и мидазолам, декстрометорфан или омепразол, които са субстрати за цитохроми CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19, съответно, не повлияват експозицията на тези продукти. Това показва, че сорафениб не е нито инхибитор, нито продукт, който повишава активността на тези цитохром P450 изоензими. Следователно, клиничното фармакокинетично взаимодействие на сорафениб със субстратите на тези ензими са малко вероятни.

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

Комбинация с други анти-неопластични агенти: В клинични проучвания Nexavar е прилаган с широка гама други анти-неопластични агенти с техните обичайни дозировки, включително гемцитабин, оксалиплатин, доксарубицин и иринотекан. Сорафениб няма ефект върху фармакокинетиката на гемцитабин или оксалиплатин. Едновременното лечение с Nexavar води до 21% повишаване на AUC на доксорубицин. Когато се прилага с иринотекан, чийто активен метаболит SN-38 се метаболизира чрез UGT1A1 цикъл, има 67-120% повишаване на AUC на SN-



38 и 26-42% повишаване на AUC на иринотекан. Клиничното значение на тези данни не е известно (вж. точка 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

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 във фертилитетна възраст трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение. Резултатите от проучвания при животни показват, че сорафениб може да увреди фертилита при мъже и жени (вж. точка 5.3).

Не е известно дали сорафениб се екскретира в човешкото мляко. 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.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

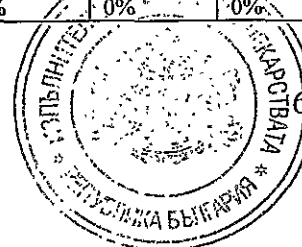
Няма проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Няма доказателство, че Nexavar влияе на способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на безопасността на Nexavar се основава на 1286 пациенти с карцином, които са получавали само Nexavar в клинични проучвания. Най-честите нежелани реакции, свързани с лекарството са диария, обрив, алоpecia и кожна реакция ръка-крак.

Таблица 1: Свързани с лекарството нежелани реакции, докладвани при най-малко 5% от пациентите във всяка група пациенти – Проучване 11213 (вж. проучване 1 в точка 5.1)

		Nexavar N=451			Placebo N=451		
Системо-органна класификация	Предпочитан термин	всички степени	степен 3	степен 4	всички степени	степен 3	степен 4
Метаболитни и хранителни нарушения	безопасетитие	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Нарушения на	главоболие	6%	0%	0%	3%	0%	0%



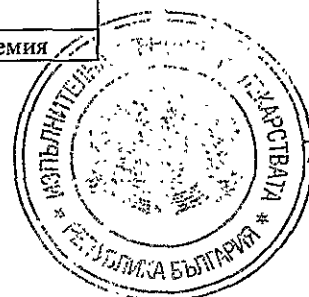
нервната система							
Съдови нарушения	хипертония зачервяване	12% 6%	2% 0%	<1% 0%	1% 2%	<1% 0%	0% 0%
Стомашно-чревни нарушения	диария гадене повръщане запек	38% 16% 10% 6%	2% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 0%	9% 12% 6% 3%	<1% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 0%
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	обрив алопеция синдром ръка-крак сърбеж еритема суха кожа ексфолиация на кожата	28% 25% 19% 17% 15% 11% 7%	<1% <1% 4% <1% 0% 0% <1%	0% 0% 0% 0% 0% 0% 0%	9% 3% 3% 4% 4% 2% 2%	<1% 0% 0% 0% 0% 0% 0%	0% 0% 0% 0% 0% 0% 0%
Нарушения на мускуло-скелетна, съединителна тъкан и костна тъкан	артралгия болка в крайниците	6% 6%	<1% <1%	0% 0%	3% 2%	0% 0%	0% 0%
Общи нарушения и на мястото на приложение	умора астения	15% 9%	2% <1%	0% 0%	11% 4%	<1% <1%	0% 0%

Нежеланите реакции, докладвани в много клинични проучвания са представени по-долу на таблица 2, подредени по орган клас (MedDRA) и честота. Честотата се определя като: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1000, <1/100).

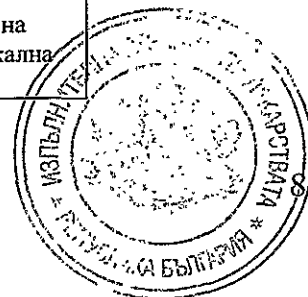
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Таблица 2: Всички нежелани лекарствени реакции, докладвани в много клинични проучвания:

Система, орган клас	Много чести >1/10	Чести >1/100, <1/10	Нечести >1/1000, <1/100
Инфекции			Фоликулит Инфекция
Нарушения на кръвната и лимфна система	Лимфопения	Левкопения Неутропения Анемия Тромбоцитопения	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност (включващи кожни реакции и уртикария)
Ендокринни нарушения			хипотиреоидизъм
Метаболитни и	Хипофосфатеми	Безапетитие	Хипонатриемия



хранителни нарушения	я		Дехидратация
Психиатрични нарушения		Депресия	
Нарушения на нервната система		Периферна сетивна невропатия	
Ушни и вестибуларни нарушения		Шум в ушите	
Сърдечни нарушения			Миокардна исхемия и инфаркт
Съдови нарушения	Кръвоизлив, Хипертония		Хипертонични кризи
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения		Хрипове	Хрема
Гастроинтестинални нарушения	Диария Гадене Повръщане	Запек Стоматит (включително суха уста и болка в езика) Диспепсия, Дисфагия	Гастро езофагеален рефлукс Панкреатит Гастрит
Хепатобилиарни нарушения			Повишаване на билирубина и жълтеница
Кожа и подкожни тъканни нарушения	Обрив Алопеция Синдром ръка-крак Еритема Сърбеж	Суха кожа Ексфолиативен дерматит Акне Десквамация на кожата	Екзема Еритема мултиформе минор
Нарушения на мускулоскелетната, съединителната тъкан и нарушения на костите		Артралгия Миалгия	
Репродуктивна система и нарушения на млечните жлези		Ерекtilна дисфункция	Гинекомастия
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение	Умора Болка (включително уста, корем, кости, главоболие)	Астения Повишена температура Грипоподобно заболяване	
Проучвания	Повишена амилаза Повишена липаза	Намаляване на телесното тегло Преходно	Преходно повишаване на кръвната алкална фосфатаза



		повишаване на трансаминазит е	Патологичен INR Патологично протромбиново време
--	--	-------------------------------------	--

- Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия в MedDRA

Патологични лабораторни тестове

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

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

STCAE 3 степен или 4 степен е докладвана за:

- лимфопения в 13% от пациентите, лекувани с Nexavar и 7% от пациентите в групата на плацебо
- неутропения в 5% от пациентите, лекувани с Nexavar и 2% от пациентите в групата на плацебо
- анемия в 2% от пациентите, лекувани с Nexavar и 4% от пациентите в групата на плацебо
- тромбоцитопения в 1% от пациентите, лекувани с Nexavar и 0% от пациентите в групата на плацебо.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение за 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: Протеинкиназни инхибитори
ATC code: L01XE05.

Сорафениб е мултикиназен инхибитор, който проявява анти-пролиферативни и анти-ангиогенни 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 туморната васкуларизация (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- β). RAF-киназите са серин-треонин кинази, докато c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- β са рецептор тирозин кинази.

Клинична ефикасност

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

Проучване 1 е III фаза, мултицентрично, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване на 903 пациенти. Включени са само пациентите с clear бъбречно клетъчен карцином и нисък и междинен риск MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Основните цели са цялостната преживяемост и преживяемост без прогресиране (progressive free survival, PFS).

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

PFS е оценен чрез сляп 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 проведено при 367 смъртни случаи при 903 пациенти. Номиналната алфа стойност за този анализ е била 0,0094. Средната 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 II фаза 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) ($p=0,0001$, $HR=0,29$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция 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 съдържание на мазнини, абсорбцията на сорафениб е редуцирана с 30% в сравнение с приложението на гладно.

Стойностите на C_{max} и AUC не се повишават пропорционално извън дози по-ниски от 400 mg два пъти дневно. Свързването на сорафениб с плазмените протеини е 99,5% *in vitro*.

Многократно дозиране на Nexavar за 7 дни води до 2,5 – 7-кратно кумулиране в сравнение с приложение на еднократна доза. Равновесните плазмени концентрации на сорафениб се постигат до 7 дни, с пиково до постоянно отношение на концентрациите по-малко от 2.

Метаболизъм 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 CYP 3A4, както и глюкурониране, посредством UGT1A9.

Сорафениб е приблизително 70-85% от циркулиращото вещество в плазмата в равновесно състояние. Идентифицирани са 8 метаболити 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 циркулиращите вещества в равновесна концентрация.

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

Деца: Не са проведени проучвания върху фармакокинетиката на сорафениб при деца.

Раса: Експозицията на сорафениб е по-ниска при японци в сравнение с кавказката раса, но експозицията е значително по-вариабилна. Клиничното значение на този факт не е известно.

Бъбречно увреждане: В 4 клинични проучвания фаза I, постоянната експозиция във фаза I на сорафениб е била подобна при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане в сравнение с експозицията при пациенти с нормална бъбречна функция. Няма данни за пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане: При пациенти с хепатоцелуларен карцином с леко до умерено чернодробно увреждане стойностите на експозицията са сравними и са в границите на експозицията, наблюдавани при пациенти без чернодробно увреждане. 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 този група пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

След повторно дозиране при млади и подрастващи кучета са наблюдавани ефекти върху костите и зъбите при приложение на по-ниски дози. Промените се състоят във неправилно втвърдяване на феморалната растежна плака, хипоцелуларен костен мозък, непосредствено до увредената растежна плака 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 в *in vitro* mammalian cell assay (Chinese hamster ovary) за кластогеничност в присъствието на метаболитно активиране. Сорафениб не е генотоксичен в Ames test или в *in vivo* mouse micronucleous assay. Един междинен продукт от производствения процес, който присъства в крайната лекарствена 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 канцерогенност 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 на 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 органични малформации.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

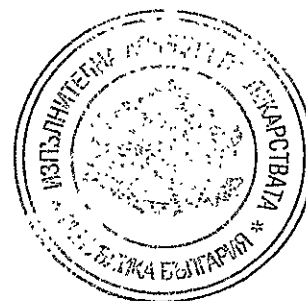
6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

натриева кроскармелоза,
микрочистална целулоза,
хипромелоза,
натриев лаурилсулфат,
магнзиев стеарат.

Филмово покритие:

хипромелоза,
макрогол (3350)
титанов диоксид (E 171),
фери оксид червен (E 172).



6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

6.5 Данни за опаковката

112 (4x28) таблетки в прозрачни блистерни опаковки (РР/алуминий).

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА.

BAYER HEALTHCARE AG
D-51368 Leverkusen, Germany

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

