# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEXAVAR® 200 mg Film Kaplı Tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**
Sorafenib 200 mg (274 mg sorafenib tosilat olarak)

**Yardımcı maddeler:**
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde Bayer logosu, diğer yüzünde "200" ifadesi bulunan, 10 mm çapında ve 350 mg ağırlığında, yuvarlak, bikonveks, kırmızı tabletler.

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

NEXAVAR; metastatik renal hücreli karsinoma tedavisinde interferon alfa ve/veya interlökin-2 ile yanıt alınamadığı veya bu tip tedavilerin yan etki nedeniyle uygun olmadığı durumlarda kullanılması için endikedir.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

**Erişkinler:**

**Pozoloji**
Önerilen NEXAVAR dozu günde toplam 800 mg'dır.

**Uygulama sıklığı ve süresi**
Önerilen toplam günlük NEXAVAR dozu, günde iki kez 400 mg (2 x 200 mg'lık tablet) tablet şeklinde alınır.

Tedavi, hasta artık tedaviden daha fazla klinik yarar görmeyinceye kadar veya kabul edilemez ölçüde yan etki ortaya çıkıncaya kadar sürdürülmelidir.

**Uygulama şekli**
NEXAVAR oral uygulama içindir ve bir bardak su ile yutulmalıdır. Tabletler aç karına ya da düşük veya orta yağlı bir öğün ile birlikte alınabilir.

Doz titrasyonu, doz ayarlaması, özel izleme önerileri:
Kuşkulu advers ilaç reaksiyonlarının tedavisinde, sorafenib tedavisinin geçici olarak durdurulması ve/veya dozun azaltılması gerekli olabilir. Doz azaltımı gerekli olduğunda, sorafenib dozu günde bir kez iki 200 mg'lık tablete azaltılmalıdır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Deri toksisitesi durumunda önerilen doz modifikasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1: Deri Toksisitesi Durumunda Önerilen Doz Modifikasyonları**

| **Derece** | **Ortaya çıkış** | **Sorafenib doz modifikasyonu** |
|---|---|---|
| Derece 1 | Herhangi bir zaman | Derhal destekleyici önlemler alınır ve NEXAVAR tedavisine devam edilir. |
| Derece 2 | İlk olay | Derhal destekleyici önlemler alınır ve NEXAVAR dozu 28 gün süre ile günde 400 mg'a düşürülür.<br>Doz azaltımından sonra toksisite Derece 0-1'e gerilerse, 28 gün sonra sorafenib artırılarak tam doza geçilir.<br>Doz azaltımına karşın toksisite Derece 0-1'e gerilemezse, en az 7 gün süreyle, toksisite Derece 0-1'e dönünceye kadar sorafenib tedavisine ara verilir.<br>Aradan sonra tedaviye yeniden başlarken, sorafenib 28 gün süreyle günde 400 mg'lık azaltılmış doz şeklinde uygulanır.<br>Doz azaltımıyla toksisite Derece 0-1'de tutulabilirse, 28 gün sonra sorafenib artırılarak tam doza geçilir. |
| | İkinci veya üçüncü kez ortaya çıkış | İlk ortaya çıkıştaki gibi davranılır, ancak sorafenib tedavisi yeniden başlatıldıktan sonra, sürekli olarak azaltılmış günlük 400 mg dozu uygulanır. |
| | Dördüncü kez | NEXAVAR tedavisini sonlandırıp sonlandırmama kararı, klinik yargı ve hasta tercihi temellerinde alınmalıdır. |
| Derece 3 | İlk olay | Derhal destekleyici önlemler alınır ve en az 7 gün süreyle, toksisite Derece 0-1'e gerileyinceye kadar sorafenib tedavisine ara verilir.<br>Aradan sonra tedaviye yeniden başlarken, sorafenib 28 gün süreyle günde 400 mg'lık azaltılmış doz şeklinde uygulanır.<br>Doz azaltımıyla toksisite Derece 0-1'de tutulabilirse, 28 gün sonra sorafenib artırılarak tam doza geçilir. |
| | İkinci kez | İlk ortaya çıkıştaki gibi davranılır, ancak sorafenib tedavisi yeniden başlatıldıktan sonra, sürekli olarak azaltılmış günlük 400 mg dozu uygulanır. |
| | Üçüncü kez | NEXAVAR tedavisini sonlandırıp sonlandırmama kararı, klinik yargı ve hasta tercihi temellerinde alınmalıdır. |

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

**Böbrek/ karaciğer yetmezliği:**
Hafif, orta dereceli, ya da diyaliz gerektirmeyen şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Sorafenib diyalize girmekte olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Farmakokinetik özellikler – Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler – Böbrek yetmezliği).

Böbrek fonksiyon bozukluğu riski olan hastalarda sıvı dengesinin ve elektrolitlerin izlenmesi önerilir.

Child-Pugh A ve B karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Sorafenib, Child-Pugh C karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Farmakokinetik özellikler – Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler – Karaciğer yetmezliği).

**Pediyatrik popülasyon:**
Sorafenibin çocuklardaki güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

**Geriyatrik popülasyon:**
Yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) doz ayarlaması gerekli değildir.

**Diğer:**
Hastanın cinsiyeti ya da vücut ağırlığı temelinde doz ayarlaması gerekli değildir.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

NEXAVAR, sorafenibe ya da NEXAVAR'ın diğer bileşenlerinden herhangi birine karşı, şiddetli aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik:
Kadınlar tedavi altında iken, gebe kalmaktan kaçınmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara fetus üzerindeki, ağır malformasyon (teratojenisite), büyüme geriliği ve fetal ölüm (embriyotoksisite) gibi potansiyel tehlikeler bildirilmelidir.

Sorafenib gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Doktorlar bu ilacın kullanımını, sadece potansiyel yararları fetus üzerindeki potansiyel riskleri haklı çıkarıyorsa gündeme getirebilirler.

Multikinaz inhibisyonu için öne sürülen mekanizma ve klinik dozun oldukça altındaki miktarlara maruz kalma sonrasında hayvanlarda görülen çok sayıdaki advers etkiye dayanılarak, sorafenibin, gebe bir kadına verildiğinde fetusta zarara neden olacağı varsayılmalıdır.

Sorafenib tedavisi sırasında süt emzirmeye son verilmelidir.

(Gebelik ve laktasyon, ve Klinik öncesi güvenlilik verileri bölümlerine bakınız).

Dermatolojik toksisiteler:
El-ayak deri reaksiyonu (palmar-plantar eritrodisestezi) ve döküntü sorafenibe bağlanan en yaygın advers ilaç reaksiyonlarını temsil etmektedir. Döküntü ve el-ayak deri reaksiyonu sıklıkla CTC (Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksisite Kriterleri) Derece 1 ve 2'dir, ve genel olarak sorafenib tedavisinin ilk altı haftası içinde ortaya çıkmaktadır.

Dermatolojik toksisitelerin tedavisinde semptomatik iyileşme amaçlı topikal tedaviler, tedavinin geçici olarak durdurulması ve/veya sorafenib doz modifikasyonu, ya da şiddetli veya ısrarlı durumlarda sorafenibe tamamen son verilmesi gibi yöntemler kullanılabilir (bkz. İstenmeyen etkiler).

Hipertansiyon:
Sorafenib tedavisindeki hastalarda hipertansiyon insidansında artış gözlenmiştir. Hipertansiyon sıklıkla hafif ile orta derecelidir, tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkar ve standart antihipertansif rejimlerle tedavi edilebilir niteliktedir. Kan basıncı düzenli olarak izlenmeli, ve gerekli olduğunda standart tıbbi uygulama doğrultusunda tedavi edilmelidir. Uygun ve yeterli bir antihipertansif tedaviye karşın şiddetli ya da ısrarlı hipertansiyon veya hipertansif kriz olgularında, sorafenibin tamamen kesilmesi gündeme getirilmelidir (bkz. İstenmeyen etkiler).

Hemoraji:
Sorafenib uygulamasını izleyerek kanama riskinde artış ortaya çıkabilir. Şiddetli kanama olaylarının insidansı seyrektir. Eğer herhangi bir kanama olayı tıbbi girişim gerektirirse, sorafenibin tamamen kesilmesi gündeme getirilmelidir (bkz. İstenmeyen etkiler).

Varfarin:
Sorafenib tedavisinde iken varfarin alan bazı hastalarda, sık olmayan kanama olayları ya da Uluslararası Normalize Oran (INR) değerlerinde yükselmeler bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak varfarin almakta olan hastalar, protrombin zamanında değişmeler, INR ve klinik kanama epizodları için düzenli şekilde izlenmelidir (bkz. İstenmeyen etkiler).

Yara iyileşmesi komplikasyonları:
Sorafenibin yara iyileşmesi üzerindeki etkisi konusunda düzenli bir çalışma yürütülmemiştir. Majör cerrahi girişim geçirecek hastalarda, bir önlem olarak sorafenib tedavisinin geçici olarak durdurulması önerilir. Majör cerrahi girişim sonrasında tedaviye yeniden başlama zamanı konusundaki klinik deneyim kısıtlıdır. Bu nedenle, majör cerrahi girişim sonrasında sorafenib tedavisine geri dönme kararı, yara iyileşmesinin yeterliliğine yönelik klinik yargıya dayandırılmalıdır.

Kardiyak iskemi ve/veya enfarktüs:
Çalışma 11213'te, tedaviye bağlı kardiyak iskemi/enfarktüs olayları sorafenib grubunda (%2.9), plasebo grubuna (%0.4) kıyasla daha yüksekti. Çalışma 100554'te, tedaviye bağlı kardiyak iskemi/enfarktüs olaylarının insidansı sorafenib grubunda %2.7 iken, plasebo grubunda %1.7 idi. Kararsız koroner arter hastalığı olan ya da yakınlarda miyokard enfarktüsü geçiren hastalar bu çalışmanın dışında bırakılmıştı. Kardiyak iskemi ve/veya enfarktüs gelişen hastalarda

sorafenibe geçici olarak ya da tamamen son verilmesi gündeme getirilmelidir (bkz. İstenmeyen etkiler, Farmakodinamik özellikler - Klinik etkinlik).

Gastrointestinal perforasyon:
Gastrointestinal perforasyon, sorafenib almakta olan hastalarda seyrek bir olaydır ve hastaların %1'inden daha azında bildirilmiştir. Olguların bazılarında bu durum, görünür bir intra-abdominal tümör ile ilişkilendirilememiştir. Sorafenib tedavisine son verilmelidir (bkz. İstenmeyen etkiler).

Karaciğer yetmezliği:
Child-Pugh C (şiddetli) karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır. Sorafenib başlıca karaciğer yoluyla elimine edildiği için, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaca sistemik maruz kalma artabilir (bkz. Farmakokinetik özellikler).

İlaç etkileşimleri:
UGT1A yolu: Sorafenib, esas olarak UGT1A1 yoluyla metabolize veya elimine edilen bileşikler (örn. irinotekan) ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Dosetaksel: Dosetaksel (75 ya da 100 mg/m$^2$) ile birlikte sorafenib (günde iki kez 200 ya da 400 mg) uygulaması (dosetaksel uygulaması sırasında sorefenibe 3 gün ara verme şeklinde), dosetaksel EAA değerinde %36-80 artış ile sonuçlanmıştır. Sorafenib dosetaksel ile birlikte uygulanırken dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

## 4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4 indükleyicileri:
Sorafenib ve rifampisinin sürekli birlikte uygulanmaları, sorafenib EAA değerinde ortalama %37'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır. CYP3A4 aktivitesinin diğer indükleyicileri de (örn. St. John bitkisi olarak da bilinen Hypericum perforatum, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve deksametazon), sorafenib metabolizmasını artırabilir ve böylelikle sorafenib konsantrasyonlarını azaltabilirler.

CYP3A4 inhibitörleri:
Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol, sağlıklı erkek gönüllülere 7 gün süreyle günde bir kez uygulandığında, tek doz 50 mg sorafenibin ortalama EAA değerini değiştirmemiştir. Bu nedenle sorafenib ve CYP3A4 inhibitörleri arasında klinik farmakokinetik etkileşim olasılığı pek bulunmamaktadır.

CYP2C9 substratları:
Sorafenibin bir CYP2C9 substratı olan varfarin üzerindeki muhtemel etkisi, sorafenib verilen hastalar ile plasebo verilen hastalar arasında kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Sorafenib ve varfarin ile eş-zamanlı tedavi, ortalama PT-INR değerlerinde değişiklik ile sonuçlanmamıştır. Yine de varfarin almakta olan hastalarda INR düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

CYP izoform-selektif substratlar:
Sırasıyla, CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C19 substratları olan, midazolam, dekstrometorfan ve omeprazol ile eş-zamanlı uygulama, 4 haftalık sorafenib uygulamasından sonra bu ajanlara sistemik maruz kalma düzeylerini değiştirmemiştir. Bu durum sorafenibin, söz konusu sitokrom P450 izoenzimlerinin inhibitörü veya indükleyicisi olmadığını göstermektedir.

Diğer anti-neoplastik ajanlar ile kombinasyon:
Sorafenib klinik çalışmalarda, gemsitabin, oksaliplatin, doksorubisin ve irinotekan gibi çeşitli diğer anti-neoplastik ajanlar ile birlikte, bu ajanların sıklıkla kullanılan dozaj rejimleriyle kullanılmıştır. Sorafenib gemsitabin ve oksaliplatin farmakokinetiği üzerinde etki göstermemiştir.

Sorafenib ile eş-zamanlı uygulama, doksorubisinin EAA değerinde %21'lik bir artışla sonuçlanmıştır. Aktif metaboliti SN-38'in daha sonra UGT1A1 yoluyla metabolize olduğu irinotekan ile birlikte uygulandığında, SN-38'in EAA değerinde %67-120, irinotekanın EAA değerinde ise %26-42 artış vardı. Bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Dosetaksel (21 günde bir uygulanan 75 ya da 100 mg/m$^2$) ile sorafenibin (21 günlük siklusun 2. gününden 19. gününe kadar, günde iki kez 200 ya da 400 mg; dosetaksel uygulaması sırasında sorefenibe 3 gün ara verme şeklinde) birlikte uygulanması, dosetakselin EAA değerinde %36-80 ve dosetakselin $C_{maks}$ düzeyinde %16-32 artış ile sonuçlanmıştır. Sorafenib ile dosetakselin birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunması önerilmektedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye:** Gebelik kategorisi D'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**
Sorafenibin gebelik ve/veya fetus/yenidoğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Nexavar gebelik döneminde kullanılmamalıdır.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar sorafenibin teratojenik ve embriyotoksik olduğunu göstermiştir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedavinin ardından en az 2 haftaya kadar, etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Klinik öncesi güvenlilik verileri).

**Gebelik dönemi:**
Sorafenib kullanan gebe kadınlar üzerinde yürütülmüş yeterli ve iyi-kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvanlarda yürütülen çalışmalarda malformasyonları içeren reprodüktif toksisite gösterilmiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Sıçanlarda sorafenib ve metabolitlerinin plasentaya geçtikleri bulunmuştur ve sorafenibin fetusta anjiyojenezi inhibe etmesi beklenmektedir.

Kadınlar tedavi altında iken, gebe kalmaktan kaçınmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara fetus üzerindeki ağır malformasyon (teratojenisite), büyüme geriliği ve fetal ölüm (embriyotoksisite) gibi potansiyel tehlikeler bildirilmelidir.

Sorafenib gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Doktorlar bu ilacın kullanımını, sadece potansiyel yararları fetus üzerindeki potansiyel riskleri haklı çıkarıyorsa gündeme getirebilirler (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Klinik öncesi güvenlilik verileri).

**Laktasyon dönemi:**
Sorafenibin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sorafenib ve/veya metabolitlerinin süt ile atıldığını göstermektedir.
Çoğu ilacın insanlarda süte geçmesi nedeniyle ve sorafenibin bebekler üzerindeki etkileri incelenmediğinden, kadınlar sorafenib tedavisi sırasında süt emzirmeyi bırakmalıdır.

**Üreme yeteneği / Fertilite:**
Hayvan çalışmalarının sonuçları, sorafenibin erkek ve kadınlarda fertiliteyi bozabileceğine işaret etmektedir (bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEXAVAR ile araç ya da makine kullanma yetileri üzerindeki etkilerine yönelik çalışma yapılmamıştır. NEXAVAR'ın araç ya da makine kullanma yetilerini etkilediğine ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

En yaygın advers reaksiyonlar diyare, döküntü, alopesi ve el-ayak deri sendromu (MedDRA'da palmar-plantar eritrodisestezi sendromuna karşılık gelir) olmuştur.

**Tablo 2: Herhangi bir tedavi grubunda hastaların en az %5'inde bildirilen advers reaksiyonlar - Çalışma 11213, renal hücreli karsinoma (bkz. Çalışma 11213)**

| | NEXAVAR, N = 451 | | | Plasebo, N = 451 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Tüm Dereceler | Derece 3 | Derece 4 | Tüm Dereceler | Derece 3 | Derece 4 |
| **Metabolizma ve beslenme hastalıkları** | | | | | | |
| Anoreksi | %9 | <%1 | %0 | %5 | <%1 | %0 |
| **Sinir sistemi hastalıkları** | | | | | | |
| Baş ağrısı | %6 | %0 | %0 | %3 | %0 | %0 |
| **Vasküler hastalıkları** | | | | | | |
| Hipertansiyon | %12 | %2 | <%1 | %1 | <%1 | %0 |
| Yüz ve boyunda kızarma | %6 | %0 | %0 | %2 | %0 | %0 |
| **Gastrointestinal hastalıkları** | | | | | | |
| Diyare | %38 | %2 | %0 | %9 | <%1 | %0 |
| Bulantı | %16 | <%1 | %0 | %12 | <%1 | %0 |
| Kusma | %10 | <%1 | %0 | %6 | <%1 | %0 |
| Konstipasyon | %6 | %0 | %0 | %3 | %0 | %0 |
| **Deri ve derialtı dokusu hastalıkları** | | | | | | |
| Döküntü | %28 | <%1 | %0 | %9 | <%1 | %0 |
| Alopesi | %25 | <%1 | %0 | %3 | %0 | %0 |
| El-ayak sendromu** | %19 | %4 | %0 | %3 | %0 | %0 |
| Pruritus | %17 | <%1 | %0 | %4 | %0 | %0 |
| Eritem | %15 | %0 | %0 | %4 | %0 | %0 |
| Deri kuruluğu | %11 | %0 | %0 | %2 | %0 | %0 |
| Deride eksfolyasyon | %7 | <%1 | %0 | %2 | %0 | %0 |
| **Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları** | | | | | | |
| Artralji | %6 | <%1 | %0 | %3 | %0 | %0 |
| Ekstremite ağrısı | %6 | <%1 | %0 | %3 | %0 | %0 |
| **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin tablolar** | | | | | | |
| Yorgunluk | %15 | %2 | %0 | %12 | <%1 | %0 |
| Asteni | %9 | <%1 | %0 | %4 | <%1 | %0 |

Çok sayıda klinik araştırmada bildirilen advers reaksiyonlar, aşağıda sistem-organ sınıfı (MedDRA) ve sıklık derecesine göre listelenmektedir. Sıklık dereceleri şu şekilde tanımlanmaktadır; çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan şiddet derecesine göre sıralanmıştır.

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**
Yaygın olmayan: Folikülit, enfeksiyon

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**
Çok yaygın: Lenfopeni
Yaygın: Lökopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni

**Bağışıklık sistemi hastalıkları**
Yaygın olmayan: Aşırıduyarlılık reaksiyonları (deri reaksiyonları ve ürtiker dahil)

**Endokrin hastalıkları**
Yaygın olmayan: Hipotiroidizm

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**
Çok yaygın: Hipofosfatemi
Yaygın: Anoreksi
Yaygın olmayan: Hiponatremi, dehidrasyon

**Psikiyatrik hastalıklar**
Yaygın: Depresyon

**Sinir sistemi hastalıkları**
Yaygın: Periferik duysal nöropati
Yaygın olmayan: Geri dönüşümlü posteriyör lökoensefalopati*

**Kulak ve içkulak hastalıkları**
Yaygın: Tinnitus

**Kardiyak hastalıklar**
Yaygın olmayan: Miyokard iskemisi ve enfarktüsü,* konjestif kalp yetmezliği*

**Vasküler hastalıklar**
Çok yaygın: Hemoraji (gastrointestinal,* solunum yolu,* ve serebral hemoraji* dahil), hipertansiyon
Yaygın olmayan: Hipertansif kriz*

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar**
Yaygın: Ses kısıklığı
Yaygın olmayan: Rinore

**Gastrointestinal hastalıklar**
Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma
Yaygın: Konstipasyon, stomatit (ağız kuruluğu ve glossodini dahil), dispepsi, disfaji
Yaygın olmayan: Gastroözofajiyal reflü hastalığı, pankreatit, gastrit, gastrointestinal perforasyonlar*

**Hepato-biliyer hastalıklar**
Yaygın olmayan: Bilirübin artışı ve sarılık, kolesistit, kolanjit

**Deri ve derialtı dokusu hastalıkları**
Çok yaygın: Döküntü, alopesi, el-ayak sendromu,** pruritus, eritem
Yaygın: Deri kuruluğu, eksfolyatif dermatit, akne, deri deskuamasyonu
Yaygın olmayan: Egzama, eritema multiforme minör, deride keratoakantomalar / skuamöz hücreli kanser

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**
Yaygın: Artralji, miyalji

**Renal ve genitoüriner bozukluklar**
Yaygın: Böbrek yetmezliği

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**
Yaygın: Erektil disfonksiyon
Yaygın olmayan: Jinekomasti

**Genel bozukluklar ve uygulama yerine özgü tablolar**
Çok yaygın: Yorgunluk, ağrı (ağız, abdominal, kemik, tümör ağrısı ve baş ağrısı dahil)
Yaygın: Asteni, ateş, grip benzeri hastalık

**Araştırmalar**
Çok yaygın: Amilaz artışı, lipaz artışı
Yaygın: Kilo kaybı, transaminazlarda geçici artış
Yaygın olmayan: Kan alkali fosfatazında geçici artış, anormal INR (Uluslararası Normalizasyon Oranı), protrombin düzeyinde anormallik

* Bu advers reaksiyonlar yaşamı tehdit edici ya da ölümcül sonuç verebilir. Bu gibi olaylar seyrektir.
**MedDRA'da palmar plantar eritrodisestezi.

Güvenlik aynı zamanda bir faz II çalışma havuzunda da değerlendirilmiştir. Bu toplu veriler, NEXAVAR ile tedavi edilen 638 hastaya aitti ve bunların arasında 202 hastada RCC, 137 hastada hepatoselüler karsinoma ve 299 hastada başka kanser türleri bulunmaktaydı. Bu toplu veriler içinde NEXAVAR tedavisindeki hastalarda en sık bildirilen ilaca bağlı advers olaylar döküntü (%38), diyare (%37), el-ayak deri reaksiyonu (%35) ve yorgunluk (%33) oldu. NEXAVAR tedavisindeki hastalarda CTC (v 2.0) Derece 3 ve 4 ilaca bağlı advers olaylar, sırasıyla %37 ve %3 idi.

RCC hastalarında laboratuar test anormallikleri (Çalışma 11213):
Lipaz ve amilaz düzeylerinde artış çok sık olarak bildirildi. Çalışma 11213'te, CTCAE Derece 3 ya da 4 lipaz artışları, sorafenib grubundaki hastaların %12'sinde bildirilirken, plasebo grubundaki hastaların %7'sinde bildirildi. CTCAE Derece 3 ya da 4 amilaz artışları, sorafenib grubundaki hastaların %1'inde bildirilirken, plasebo grubundaki hastaların %3'ünde bildirildi. Çalışma 1'de klinik pankreatit, sorafenib tedavisindeki 451 hastanın 2'sinde (CTCAE Derece 4) ve plasebo grubundaki 451 hastanın 1'inde (CTCAE derece 2) bildirildi.

Hipofosfatemi sık rastlanan bir laboratuar bulgusuydu, sorafenib tedavisindeki hastaların %45'inde, buna kıyasla plasebo hastalarının %11'inde gözlendi. CTCAE Derece 3 hipofosfatemi (1–2 mg/dl), sorafenib ile tedavi edilen hastaların %13'ünde ve plasebo grubundaki hastaların %3'ünde ortaya çıktı. Ne sorafenib ne de plasebo hastalarında bildirilen CTCAE Derece 4 hipofosfatemi (< 1 mg/dl) olgusu bulunmamaktaydı. Sorafenib ile ilişkili hipofosfateminin etiyolojisi bilinmemektedir.

CTCAE Derece 3 ya da 4 olaylar, lenfopeni için sorafenib tedavisindeki hastaların %13'ünde ve plasebo hastalarının %7'sinde, nötropeni için sorafenib tedavisindeki hastaların %5 ve plasebo hastalarının %2'sinde, anemi için sorafenib tedavisindeki hastaların %2 ve plasebo hastalarının %4'ünde, ve trombositopeni için sorafenib tedavisindeki hastaların %1 ve plasebo hastalarının %0'ında bildirildi.

### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

NEXAVAR doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır.

Klinik olarak incelenen en yüksek sorafenib dozu günde iki kez 800 mg'dır. Bu dozda gözlenen advers reaksiyonlar başlıca diyare ve dermatolojik olaylar olmuştur.

Bir doz aşımı kuşkusu durumunda, NEXAVAR uygulaması durdurulmalı ve destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein kinaz inhibitörü
ATC kodu: L01XE05

Etki mekanizması

Sorafenib *in vitro* tümör hücresi proliferasyonunu azaltan bir multikinaz inhibitörüdür.

Sorafenibin çok sayıda hücre içi (c-CRAF, BRAF ve mutant BRAF) ve hücre yüzeyi kinazlarını (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, ve PDGFR-ß) inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu kinazlardan bazılarının tümör hücresi sinyalleşmesi, anjiyogenez ve apoptozda rol aldığı düşünülmektedir. Sorafenib immünokompromize farelerde, insan hepatoselüler karsinoma ve renal hücreli karsinomasında, ve çeşitli başka insan tümör ksenogreftlerinde tümör büyümesini inhibe etmiştir. İnsan hepatoselüler ve renal hücreli karsinoma modellerinde, tümör anjiyogenezinde azalma ve tümör apopitozunda artışlar görülmüştür. Ayrıca, insan hepatoselüler karsinoma modelinde tümör hücresi sinyalleşmesinde azalma görülmüştür.

Klinik etkinlik

NEXAVAR'ın ilerlemiş renal hücreli karsinoma (RCC) tedavisindeki güvenlilik ve etkinliği, aşağıdaki 2 randomize kontrollü klinik çalışmada incelenmiştir:

Çalışma 1 (11213), 903 hastanın katıldığı Faz III, uluslararası, çok-merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmaydı. Birincil çalışma sonlanım

noktaları genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalımdan (PFS) oluşuyordu. Tümör yanıt oranı ikincil sonlanım noktasıydı.

Hastalar günde iki kez 400 mg NEXAVAR (N = 451) ya da plaseboya (N = 452) randomize edildi. Başlangıç dönemi demografik özellikleri ve hasta özellikleri her iki tedavi grubu arasında iyi bir dengelenme gösteriyordu. Hastaların yaklaşık yarısının ECOG performans statüsü 0'dı ve hastaların yarısı düşük MSKCC (Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi) prognostik grubu içindeydi.

İki yüz yirmi ölüm olayına dayalı planlanmış bir sağkalım ara analizinde, sorafenib alan hastalar için plaseboya kıyasla genel sağkalımda %39 düzeyinde bir iyileşmenin bulunduğu hesaplandı. Hesaplanan tehlike oranı (sorafenib ile plaseboya kıyasla ölüm riski) 0.72 idi (%95 GA, 0.55-0.95; p=0.018. Ara analizdeki istatistiksel anlamlılık eşiği p<0.0005 değeriydi).

PFS analizi, günde iki kez 400 mg NEXAVAR (N = 384) ya da plaseboya (N = 385) randomize edilen 769 hastayı kapsıyordu. PFS, körlemeli bağımsız radyolojik inceleme yoluyla, RECIST kriterleri kullanılarak değerlendirildi. Medyan PFS, sorafenibe randomize edilen hastalarda (167 gün) plasebo hastalarındakinin (84 gün) iki katıydı (TO = 0.44; %95 GA: 0.35-0.55; p<0.000001).

PFS üzerindeki etki aynı zamanda değişik hasta alt-gruplarında da araştırıldı. Alt gruplar şu özelliklere göre oluşturulmuştu; yaşın 65'in altında ya da üzerinde oluşu, ECOG PS 0 ya da 1, MSKCC prognostik risk kategorisi 1, önceki tedavinin progresif metastatik hastalık için mi, yoksa hastalığın daha erken döneminde mi uygulandığı, ve tanıdan itibaren geçen sürenin 1.5 yıldan daha kısa veya daha uzun olması. Sorafenibin PFS üzerindeki etkisi, bu alt-gruplar arasında sürekli ve tutarlıydı. Yine alt-gruplarda yer alan, önceden IL-2 ya da interferon tedavisi görmemiş olan hastalarda (n=137; sorafenib alan 65 hasta ve 72 plasebo hastası), medyan PFS sorafenib ile 172 gün iken, plasebo ile 85 gün oldu.

En iyi genel tümör yanıtı, araştırıcının radyolojik incelemesiyle, RECIST kriterleri doğrultusunda belirlendi. Sorafenib grubunda 1 hastada (%0.2) tam yanıt, 43 hastada (%9.5) parsiyel yanıt, ve 333 hastada (%73.8) stabil hastalık bulunuyordu. Plasebo grubunda 0 hastada (%0) tam yanıt, 8 hastada (%1.8) parsiyel yanıt, ve 239 hastada (%52.9) stabil hastalık vardı.

Sorafenib ile plaseboya kıyasla, böbrek kanserine özgü semptomlarda (FKSI-10) ya da sağlığa ilişkin yaşam kalitesinde genel bir kötüleşme izlenmedi. Tedavinin 18 ve 24. haftalarında, sorafenib alan daha fazla sayıda hastada total FKSI-10 skoru (sırasıyla %55 ve %44) ve fiziksel iyilik hali (FACT-G PWB) skorunda (sırasıyla %57 ve %47) iyileşme bildirildi; plasebo grubunda ise bu oranlar, sırasıyla FKSI-10, %33 ve %21 ve FACT-G PWB %37 ve %21 oldu.

Çalışma 2, RCC dahil metastatik maligniteleri olan hastalarda randomize bir Faz II tedavi sonlandırma araştırmasıydı. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, randomize edilen hastalar (N= 65) arasında 24. haftada progresyonsuz kalmayı sürdürenlerin yüzdesiydi. Progresyonsuz sağkalım, sorafenib grubunda (163 gün) plasebo grubunda olduğundan (41 gün) anlamlı olarak daha uzundu (p=0.0001, TOS=0.29). Progresyon göstermeyenlerin oranı sorafenibe randomize edilen hastalar arasında (%50) plasebo hastalarındakinden (%18) anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.0077).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

**Genel özellikler**

Sorafenib tablet uygulamasından sonra, oral çözeltiye kıyasla ortalama bağıl biyoyararlanım %38-49'dur. Sorafenibin eliminasyon yarı-ömrü 25-48 saat civarındadır. Yedi gün süreyle çoklu sorafenib dozlarının uygulanması, tek doz uygulamaya kıyasla 2.5 ile 7 katlık bir birikim ile sonuçlanır. Kararlı durum plazma sorafenib konsantrasyonları 7 gün içinde elde edilir, ve ortalama konsantrasyonların tepe-dip oranı 2'den düşüktür.

Emilim:

Oral uygulamayı izleyerek, sorafenib doruk plazma düzeylerine yaklaşık 3 saatte ulaşır. Orta dereceli yağ içeren bir yemek ile verildiğinde, biyoyararlanımı aç karına olduğu gibidir. Yağdan zengin bir yemek ile verildiğinde, sorafenib absorpsiyonu aç karına uygulamaya kıyasla %29 azalmaktadır.

Günde iki kez uygulanan 400 mg'ın ötesindeki dozlarda, ortalama $C_{maks}$ ve EAA değerleri, dozla orantılı düzeylerden daha düşük bir artış gösterir.

Dağılım:

Sorafenibin insan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanması %99.5 düzeyindedir.

Biyotransformasyon:

Sorafenib esas olarak karaciğerde metabolize olur, CYP3A4'ün aracılık ettiği oksidatif metabolizmaya girerken, aynı zamanda UGT1A9 aracılığıyla glukuronidasyona da uğrar.

Sorafenib kararlı durumda, plazmada dolaşan analitlerin yaklaşık %70-85'ini oluşturur. Sorafenibin sekiz metaboliti tanımlanmıştır, bunlardan beşi plazmada saptanmıştır. Sorafenibin plazmada dolaşan esas metaboliti, piridin N-oksit, sorafenibe benzer bir *in vitro* potens gösterir. Bu metabolit kararlı durumda dolaşımdaki analitlerin yaklaşık %9-16'sını oluşturur.

Eliminasyon:

Çözelti şeklinde bir sorafenib formülasyonu oral yoldan 100 mg dozda uygulandıktan sonra, dozun %96'sı 14 gün içinde atılmıştır, bu miktarın %77'si feçes ile, ve %19'u idrarda glukuronize metabolitler şeklinde atılmıştı. Dozun %51'ini oluşturan değişmemiş haldeki sorafenib, feçeste bulunmakta, ama idrarda bulunmamaktaydı.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Sorafenib doğrusal farmakokinetik gösterir.

In vitro enzim inhibisyonu çalışmaları:

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan çalışmalarda, sorafenibin CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4'ün yarışmacı bir inhibitörü olduğu ortaya konulmuştur. Sorafenib bu enzimlerin substratları olan ilaçların kan düzeylerini yükseltebilir.

Sorafenib UGT1A1 ve UGT1A9 yolları aracılığıyla oluşan glukuronidasyonu inhibe eder. Sorafenib ile birlikte uygulandıklarında, UGT1A1 ve UGT1A9 substratlarına sistemik maruz kalma düzeyleri artabilir.

Sorafenib CYP2B6 ve CYP2C8'i, sırasıyla 6 ve 1-2 µM düzeyindeki Ki değerleriyle in vitro inhibe eder. Sorafenib ile birlikte uygulandıklarında, CYP2B6 ve CYP2C8 substratlarına sistemik maruziyet artabilir.

CYP2C9 substratları:
İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan çalışmalarda sorafenibin, 7-8 µM düzeyinde bir Ki değeriyle, CYP2C9'un yarışmacı bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Sorafenibin bir CYP2C9 substratı üzerindeki olası etkisi, varfarin ile kombinasyon şeklinde sorafenib ya da plasebo almakta olan hastalarda değerlendirilmiştir. PT-INR değerlerinde başlangıç dönemine göre ortalama değişimler, sorafenib hastalarında plasebo hastalarına kıyasla daha yüksek değildi. Bu durum sorafenibin, CYP2C9'un bir in vivo inhibitörü olmayabileceğini düşündürmektedir.

CYP3A4 inhibitörleri:
Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (400 mg), sağlıklı erkek gönüllülere 7 gün süreyle günde bir kez uygulandığında, tek doz 50 mg sorafenibin ortalama EAA değerini değiştirmemiştir.

In vitro CYP enzim indüksiyonu çalışmaları:
Kültüre insan hepatositleri üzerine sorafenib uygulandıktan sonra, CYP1A2 ve CYP3A4 aktiviteleri değişmemiştir; bu durum sorafenibin CYP1A2 ve CYP3A4 indükleyicisi olma olasılığının uzak olduğuna işaret etmektedir.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Irk:
Beyaz ırk ile Asya ırkına mensup gönüllülerde farmakokinetik özellikler bakımından klinik olarak anlamlı farklılıklar bulunmamaktadır.

Cinsiyet:
Demografik verilerin analizleri, cinsiyete göre doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığını göstermektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Sorafenib esas olarak karaciğer tarafından elimine edilmektedir. Hafif (Child-Pugh A, N = 14) ya da orta derecede (Child-Pugh B, N = 8) karaciğer yetmezliği olan hastalarda sistemik maruz kalma düzeyleri, karaciğer bozukluğu olmayan hastalarda gözlenen aralık içindeydi. Sorafenib farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda incelenmemiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, ve Pozoloji ve uygulama şekli).

Böbrek yetmezliği:
Bir klinik farmakoloji çalışmasında sorafenibin farmakokinetiği, böbrek fonksiyonları normal olan olgulara ve hafif (CrCl 50-80 mL/dk), orta dereceli (CrCl 30 ile < 50 mL/dk), ya da diyaliz gerektirmeyen şiddetli böbrek yetmezliği (CrCl < 30 mL/dk) olan olgulara tek 400 mg doz uygulamasından sonra değerlendirilmiştir. Sistemik sorafenibe maruz kalma ve renal fonksiyon arasında bağıntı gözlenmemiştir. Hafif, orta dereceli, ya da diyaliz gerektirmeyen şiddetli böbrek yetmezliği nedeniyle doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Pozoloji ve uygulama şekli).

Yaşlılar (65 yaş üzeri):
Demografik verilerin analizleri, yaşa göre doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığını göstermektedir.

Pediyatrik hastalar:
Pediyatrik hastalara ilişkin farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, Mutagenez, Fertilite bozukluğu

Sorafenibin klinik öncesi güvenlilik profili fareler, sıçanlar, köpekler ve tavşanlarda değerlendirilmiştir.

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında çeşitli organlarda hafif ile orta dereceli değişmeler olduğu (dejenerasyonlar ve rejenerasyonlar) açığa çıkarılmıştır.

Genç ve büyümekte olan köpeklere tekrarlı doz uygulamasından sonra kemik ve dişler üzerinde etkiler gözlenmiştir. Bu değişiklikler, günlük 600 mg/m$^2$ vücut yüzey alanı sorafenib dozunda (vücut yüzey alanı temelinde önerilen klinik doz olan 500 mg/m$^2$'nin 1.2 katına eşdeğer) femoral büyüme plağında düzensiz kalınlaşmalar, 200 mg/m$^2$/gün düzeyinde değişen büyüme plağına komşu kemik iliğinde hiposelülarite, ve 600 mg/m$^2$/gün düzeyinde dentin bileşiminde değişikliklerden oluşmaktaydı. Erişkin köpeklerde benzeri etkiler indüklenmemiştir.

Bir *in vitro* memeli hücresi çalışmasında (Çin hamsteri overleri), metabolik aktivasyon varlığında klastojenisite (kromozomal aberrasyonlar) için pozitif genotoksik etkiler elde edilmiştir. Üretim prosesi sırasında oluşan ve aynı zamanda bitmiş ilaç hammaddesinde de bulunan (< %0.15) bir ara madde, bir *in vitro* bakteriyel hücre incelemesinde (Ames testi) mutajenez yönüyle pozitif idi. Sorafenib, Ames testinde (%0.34 düzeyinde ara madde) ve bir *in vivo* fare mikronukleus incelemesinde genotoksik bulunmamıştır.

Sorafenib ile karsinogenesite çalışmaları yürütülmemiştir.

Sorafenib ile hayvanlarda fertilite üzerindeki etkiyi değerlendirme amaçlı spesifik çalışmalar yapılmamıştır. Ancak erkek ve dişi fertilitesi üzerinde bir advers etki beklenebilir, çünkü hayvanlarda yürütülen tekrarlı doz çalışmaları, erkek ve dişi üreme organlarında değişimler olduğunu göstermiştir. Tipik değişimler, sıçanların testis, epididim, prostat ve seminal veziküllerinde dejenerasyon ve retardasyon bulgularından oluşmaktaydı, ve bu etkiler günlük 150 mg/m$^2$ vücut yüzey alanı sorafenib dozunda açık bir şekilde belirmişti (vücut yüzey alanı temelinde önerilen 500 mg/m$^2$'lik klinik dozun yaklaşık 0.3 katı). Dişi sıçanlarda korpus luteumda santral nekroz ve overlerde foliküler gelişim duraklaması görüldü ve gözlenen en düşük etki düzeyi 30 mg/m$^2$/gün oldu. Köpeklerde 600 mg/m$^2$/gün dozunda testislerde tübüler dejenerasyon ve 1200 mg/m$^2$/gün dozunda oligospermi görüldü.

Sorafenibin sıçanlar ve tavşanlara uygulandığında embriyotoksik ve teratojen olduğu gösterilmiştir. Gözlenen etkiler maternal ve fetal vücut ağırlığında azalma, fetal rezorpsiyon sayısında artış, ve eksternal ve viseral malformasyon sayısında artıştan oluşmaktaydı. Sıçanlarda oral 6 mg/m$^2$/gün dozunda ve tavşanlarda 36 mg/m$^2$/gün dozunda advers fetal sonuçlanımlar gözlenmiştir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, ve Gebelik ve laktasyon).

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Kroskarmeloz sodyum
- Mikrokristalimsi selüloz
- Hidroksipropilmetil selüloz
- Sodyum lauril sülfat
- Magnezyum stearat
- Makrogol
- Titanyum dioksit
- Kırmızı demir oksit

### 6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### 6.3. Raf ömrü

36 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

NEXAVAR kuru bir yerde, 25$^o$C'yi geçmeyen oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf (PP/Aluminyum) blister ambalajlarda 112 (4 x 28) tablet.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer HealthCare AG lisansı ile
Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No.53
34770 Ümraniye – İstanbul

Tel: (0216) 528 36 00
Faks: (0216) 538 37 40

## 8. RUHSAT NUMARASI

125/78

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi: -

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-