

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexavar 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg sorafenib (als tosylaat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Rode, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten, waarop het Bayer kruis aan de ene zijde en '200' aan de andere zijde is weergegeven.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hepatocellulair carcinoom

Nexavar is geïndiceerd voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom (zie rubriek 5.1).

Niercelcarcinoom

Nexavar is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, bij wie eerdere therapie gebaseerd op interferon-alfa of interleukine-2 faalde of die ongeschikt geacht worden voor deze therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Nexavar dient te worden begeleid door een arts die ervaren is met het gebruik van therapieën tegen kanker.

Dosering

De aanbevolen Nexavar dosis bij volwassenen is 400 mg (twee tabletten van 200 mg) tweemaal daags (equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 800 mg).

De behandeling dient te worden voortgezet zolang er medisch voordeel wordt waargenomen of totdat zich onacceptabele toxiciteit voordoet.

Aanpassing in dosering

Behandeling van vermoede bijwerkingen kan vereisen, dat de therapie met Nexavar tijdelijk wordt onderbroken of dat de dosis wordt verlaagd. Wanneer dosisverlaging noodzakelijk is, dient de Nexavar dosis verlaagd te worden tot twee tabletten van 200 mg eenmaal per dag (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Nexavar bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

Bij ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast (patiënten boven de 65 jaar).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik bij nierdialysepatiënten (zie rubriek 5.2).

Het monitoren van de vocht- en electrolytenbalans bij patiënten met het risico van nierfunctiestoornis wordt aanbevolen.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met Child Pugh A of B (lichte tot matig ernstige) leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Er zijn geen gegevens beschikbaar over gebruik bij patiënten met Child Pugh C (ernstige) leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Het wordt aanbevolen sorafenib zonder voedsel toe te dienen of met een maaltijd die weinig of een middelmatige hoeveelheid vet bevat. Wanneer de patiënt van plan is een vetrijke maaltijd te gebruiken, dienen de sorafenibtabletten ten minste 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd te worden ingenomen. De tabletten dienen te worden ingenomen met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dermatologische toxiciteit

Hand-voethuidreactie (palmar-plantar erythrodysesthesia) en uitslag zijn de meest algemeen voorkomende bijwerkingen van Nexavar. Uitslag en hand-voethuidreactie zijn gewoonlijk graad 1 of 2 volgens CTC (Common Toxicity Criteria) en treden in het algemeen op gedurende de eerste zes weken van de behandeling met Nexavar. Tot behandeling van dermatologische toxiciteit kan behoren plaatselijke behandeling ter verlichting van de symptomen, tijdelijk onderbreken van de therapie en/of het aanpassen van de Nexavar dosis, of bij ernstige of aanhoudende gevallen permanent stopzetten van de behandeling met Nexavar (zie rubriek 4.8).

Hypertensie

Een verhoogde incidentie van arteriële hypertensie werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Nexavar. De hypertensie was gewoonlijk mild tot matig ernstig, trad op vroeg in de behandelperiode en was goed behandelbaar met standaardbehandeling met antihypertensiva. De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd en, indien nodig, behandeld te worden volgens de gangbare medische praktijk. Bij ernstige of aanhoudende hypertensie, of bij hypertensieve crisis ondanks behandeling met antihypertensiva, dient overwogen te worden de behandeling met Nexavar permanent stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Bloedingen

Na toediening van Nexavar kan de kans op bloedingen verhoogd zijn. Indien wegens bloedingen medisch ingegrijpen noodzakelijk wordt, verdient het aanbeveling om te overwegen de behandeling met Nexavar permanent stop te zetten (zie rubriek 4.8).

Myocardischemie en/of -infarct

In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie (studie 1, zie rubriek 5.1) was de incidentie van door behandeling ontstane myocardischemie/-infarct hoger in de Nexavar-groep (4,9 %) vergeleken met placebo (0,4 %). In studie 3 (zie rubriek 5.1) was de incidentie van door behandeling ontstane myocardischemie/-infarct 2,7 % bij Nexavar patiënten tegen 1,3 % in de placebogroep. Patiënten met instabiele kransslagaderaandoeningen of die pas een myocardinfarct hadden gehad, werden van deze studies uitgesloten. Tijdelijk of permanent stopzetten van de behandeling met Nexavar dient te worden overwogen bij patiënten die myocardischemie en/of -infarct ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

QT-interval verlenging

Er is aangetoond dat Nexavar het QT/QTc-interval verlengt (zie rubriek 5.1), wat kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën. Gebruik sorafenib voorzichtig bij patiënten die een verlengd QTc hebben of kunnen ontwikkelen, zoals patiënten met een congenitaal lange-QT-syndroom, patiënten die behandeld worden met een hoge cumulatieve dosis antracycline, patiënten die bepaalde antiaritmica gebruiken of geneesmiddelen die leiden tot QT-verlenging, en patiënten met elektrolytverstoringen zoals hypokaliëmie, hypocalciëmie of hypomagnesiëmie. Wanneer Nexavar bij deze patiënten wordt gebruikt, dient tijdens de behandeling periodieke controle door middel van electrocardiogrammen en elektrolytenbepaling (magnesium, kalium, calcium) te worden overwogen.

Gastro-intestinale perforatie

Gastro-intestinale perforatie is een soms voorkomende bijwerking die is gemeld bij minder dan 1% van de patiënten die sorafenib gebruiken. In enkele gevallen werd dit niet geassocieerd met manifeste intra-abdominale tumor. De behandeling met sorafenib dient te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens bekend bij patiënten met Child Pugh C (ernstige) leverfunctiestoornis. Omdat sorafenib voornamelijk via de lever wordt uitgescheiden, kan de blootstelling verhoogd zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Gelijktijdige behandeling met warfarine

Bij sommige patiënten die tijdens behandeling met Nexavar ook behandeld werden met warfarine, zijn zelden bloedingen of verhoging van de International Normalised Ratio (INR) gerapporteerd. Patiënten die gelijktijdig warfarine of fenprocoumon gebruiken, dienen regelmatig te worden gecontroleerd op veranderingen in protrombinetijd, INR of episodes van klinische bloedingen (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Complicaties bij wondgenezing

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van sorafenib op genezing van de wond. Indien patiënten een ingrijpende operatie zullen ondergaan, wordt voorzichtigheidshalve aanbevolen de behandeling met Nexavar tijdelijk te onderbreken. Er is weinig klinische ervaring met het tijdstip van hervatten van de therapie na een ingrijpende operatie. De beslissing om de behandeling met Nexavar na een ingrijpende operatie te hervatten dient derhalve te zijn gebaseerd op klinische beoordeling van voldoende genezing van de wond.

Oudere patiënten

De ervaring met het gebruik van Nexavar bij oudere patiënten is beperkt. Gevallen van nierfalen zijn gemeld. Controle van nierfunctie dient overwogen te worden.

Niercelcarcinoom

Patiënten met hoog risico volgens de MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) indeling in prognostische groepen werden niet in de klinische fase III studie opgenomen bij niercelcarcinoom (zie studie 1 in rubriek 5.1) en risk-benefit bij deze patiënten is niet beoordeeld.

Interacties met andere geneesmiddelen

Het verdient aanbeveling terughoudend te zijn bij toediening van Nexavar samen met stoffen die voornamelijk gemetaboliseerd/geëlimineerd worden via de UGT1A1 route (bijv. irinotecan) of de UGT1A9 route (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdige toediening van sorafenib en docetaxel is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van neomycine of van andere antibiotica die in grote mate het ecologische evenwicht van de gastrointestinale microflora verstoren, kunnen leiden tot een verlaging van de biologische beschikbaarheid van sorafenib (zie rubriek 4.5). Het risico op verlaagde plasmaconcentraties van sorafenib moet worden overwogen voordat met een behandelkuur met antibiotica wordt gestart.

Er is een hogere mortaliteit gerapporteerd bij patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de long die werden behandeld met sorafenib in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie. In twee gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom was de HR voor de totale overleving in de subgroep van patiënten met plaveiselcelcarcinoom behandeld met sorafenib als toevoeging aan paclitaxel/carboplatine 1,81 (95% CI 1,19; 2,74) en als toevoeging aan gemcitabine/cisplatine 1,22 (95% CI 0,82; 1,80). Geen van de doodsoorzaken overheerste, maar er werd een hogere incidentie van respiratoir falen, bloedingen en infecties waargenomen bij patiënten die werden behandeld met sorafenib als toevoeging aan op platina gebaseerde chemotherapie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Inductoren van metabolische enzymen

Toediening van rifampicine gedurende 5 dagen vóór de toediening van een enkelvoudige dosis sorafenib resulteerde in een gemiddelde vermindering van de AUC van sorafenib met 37 %. Andere inductoren van CYP3A4-activiteit en/of glucuronidering (bijv. Hypericum perforatum ook bekend als sint-janskruid, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en dexamethason) kunnen eveneens het metabolisme van sorafenib verhogen en aldus de sorafenibconcentratie verlagen.

CYP3A4 remmers

Bij toediening van ketoconazol, een krachtige remmer van CYP3A4, eenmaal daags gedurende 7 dagen aan gezonde mannelijke vrijwilligers, veranderde de gemiddelde AUC van een enkelvoudige dosis van 50 mg sorafenib niet. Dit wijst erop dat een klinisch farmacokinetische interactie tussen sorafenib en CYP3A4 remmers onwaarschijnlijk is.

CYP2B6-, CYP2C8- en CYP2C9-substraten

In vitro remt sorafenib CYP2B6, CYP2C8 en CYP2C9 met een vergelijkbare potentie. Echter, in klinisch-farmacokinetische studies resulteerde gelijktijdige toediening van sorafenib 400 mg tweemaal daags met cyclofosfamide, een CYP2B6-substraat, of paclitaxel, een CYP2C8-substraat, niet in een klinisch relevante inhibitie. Deze gegevens suggereren dat sorafenib bij de aanbevolen dosis van 400 mg tweemaal daags mogelijk geen *in vivo*-remmer is van CYP2B6 of CYP2C8.

Bovendien resulteerde gelijktijdige behandeling met sorafenib en warfarine, een CYP2C9-substraat, niet in verandering van de gemiddelde PT-INR ten opzichte van placebo. Daarom is te verwachten dat het risico op klinisch relevante *in vivo* inhibitie van CYP2C9 door sorafenib laag is. Echter, patiënten die warfarine of fenprocoumon gebruiken, dienen hun INR regelmatig te laten controleren (zie rubriek 4.4).

CYP3A4-, CYP2D6- en CYP2C19-substraten

Gelijktijdige toediening van sorafenib met midazolam, dextrometorfan of omeprazol, die substraten zijn voor respectievelijk cytochroom CYP3A4, CYP2D6 en CYP2C19, veranderde de blootstelling aan deze stoffen niet. Dit duidt erop dat sorafenib noch een remmer noch een inducerende stof is voor deze cytochroom P450-isoenzymen. Daarom zijn klinisch farmacokinetische interacties van sorafenib met substraten van deze enzymen onwaarschijnlijk.

UGT1A1 en UGT1A9 substraten

In vitro remt sorafenib glucuronidering via UGT1A1 en UGT1A9. De klinische relevantie van deze bevinding is onbekend (zie hieronder en sectie 4.4).

In vitro studies met inductie van CYP-enzymen

De activiteit van CYP1A2 en CYP3A4 veranderde niet na behandeling van gekweekte humane hepatocyten met sorafenib. Dit duidt erop dat sorafenib waarschijnlijk geen inducerende werking heeft op CYP1A2 en CYP3A4.

P-gp-substraten

In vitro heeft sorafenib laten zien het transporteiwit p-glycoproteïne (P-gp) te remmen. Verhoging van plasmaconcentraties van P-gp substraten zoals digoxine kan niet worden uitgesloten bij gelijktijdige behandeling met sorafenib.

Combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen

In klinische onderzoeken is Nexavar toegediend met verscheidene andere antineoplastische geneesmiddelen in hun gebruikelijke dosering, zoals gemcitabine, cisplatine, oxaliplatine, paclitaxel, carboplatine, capecitabine, doxorubicine, irinotecan, docetaxel en cyclofosfamide. Sorafenib had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van gemcitabine, cisplatine, oxaliplatine of cyclofosfamide.

Paclitaxel/carboplatine

Toediening van paclitaxel (225 mg/m²) en carboplatine (AUC = 6) met sorafenib (≤ 400 mg tweemaal daags), toegediend met een onderbreking van 3 dagen in het toedieningsschema van sorafenib (twee dagen vóór en op de dag van de toediening van paclitaxel/carboplatine), resulteerde niet in een significant effect op de farmacokinetiek van paclitaxel.

Gelijktijdige toediening van paclitaxel (225 mg/m², eenmaal per drie weken) en carboplatine (AUC = 6) en sorafenib (400 mg tweemaal daags, zonder een onderbreking in het toedieningsschema van sorafenib) resulteerde in een toename van 47% van de blootstelling aan sorafenib, een toename van 29% van de blootstelling aan paclitaxel en een toename van 50% van de blootstelling aan 6-OH-paclitaxel. De farmacokinetiek van carboplatine werd niet beïnvloed.

Deze gegevens wijzen erop dat er geen noodzaak is voor een dosisaanpassing als paclitaxel en carboplatine gelijktijdig worden toegediend met sorafenib met een onderbreking van 3 dagen in het toedieningsschema van sorafenib (twee dagen vóór en op de dag van de toediening van paclitaxel/carboplatine). De klinische significantie van de stijging van de blootstelling aan sorafenib en paclitaxel bij gelijktijdige toediening met sorafenib, zonder onderbreking in het toedieningsschema, is onbekend.

Capecitabine

Gelijktijdige toediening van capecitabine (750-1050 mg/m² tweemaal daags, op dag 1 tot 14 van een 21 daags regime) en sorafenib (200 of 400 mg tweemaal daags, continue ononderbroken toediening) resulteerde niet in een significante verandering in de blootstelling aan sorafenib, maar wel in een toename van 15-50% in de blootstelling aan capecitabine en een toename van 0-52% in de blootstelling aan 5-FU. De klinische significantie van deze kleine tot matige stijgingen in de blootstelling aan capecitabine en 5-FU, wanneer gelijktijdig toegediend met sorafenib, is onbekend.

Doxorubicine/irinotecan

Gelijktijdige toediening met Nexavar resulteerde in een vergroting met 21% van de AUC van doxorubicine. Indien Nexavar werd toegediend met irinotecan, waarvan de actieve metaboliet SN-38 verder wordt gemetaboliseerd via de UGT1A1 route, was er een vergroting van de AUC van SN-38 van 67 – 120 % en een vergroting van de AUC van irinotecan van 26 – 42 %. De klinische relevantie van deze gegevens is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Docetaxel

Docetaxel (75 of 100 mg/m² om de 21 dagen toegediend) in combinatie met sorafenib (200 mg tweemaal daags of 400 mg tweemaal daags toegediend op dag 2 t/m 19 van een 21-daagse cyclus met een doseringsstop van 3 dagen rond de toediening van docetaxel) resulteerde in een toename van 36 %-80 % van de AUC van docetaxel en een toename van 16 % - 32 % van de C_{max} van docetaxel. Bij gelijktijdige toediening van sorafenib en docetaxel is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Combinatie met andere middelen

Neomycine

Gelijktijdige toediening van neomycine, een niet-systemisch antimicrobieel middel dat gebruikt wordt voor de uitroeiing van gastrointestinale flora, interfereert met de enterohepatische kringloop van sorafenib (zie rubriek 5.2, Metabolisme en eliminatie), wat resulteert in een verlaagde blootstelling aan sorafenib. Bij gezonde vrijwilligers die behandeld werden met een 5-dagen regime met neomycine was de gemiddelde blootstelling aan sorafenib met 54% verlaagd. Effecten van andere antibiotica zijn niet onderzocht, maar het is waarschijnlijk dat dit afhangt van het vermogen van deze antibiotica om met micro-organismen met glucuronidase-activiteit te interfereren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sorafenib bij zwangere vrouwen. Dierproeven hebben voorplantingstoxiciteit, waaronder misvormingen, laten zien (zie rubriek 5.3). Bij ratten is aangetoond dat sorafenib en zijn metabolieten de placenta passeren en verwacht wordt dat sorafenib schadelijke effecten bij de foetus veroorzaakt. Nexavar dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij het duidelijk noodzakelijk is, en nadat een zorgvuldige afweging is gemaakt van de noodzaak voor de moeder en het risico voor de foetus.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten afdoende anticonceptie gebruiken tijdens therapie.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sorafenib in humane moedermelk wordt uitgescheiden. Bij dieren worden sorafenib en/of zijn metabolieten uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien sorafenib de groei en ontwikkeling van het kind kan schaden (zie rubriek 5.3), moeten vrouwen geen borstvoeding geven tijdens behandeling met sorafenib.

Vruchtbaarheid

Resultaten uit dierstudies laten zien dat sorafenib de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan schaden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er is geen bewijs dat Nexavar de rijvaardigheid of het bedienen van machines nadelig beïnvloedt.

4.8 Bijwerkingen

De belangrijkste ernstige bijwerkingen waren myocardinfarct/-ischemie, gastrointestinale perforatie, door geneesmiddelen veroorzaakte hepatitis, bloedingen en hypertensie/hypertensieve crisis.

De meest voorkomende bijwerkingen waren diarree, uitslag, kaalheid en hand-voetsyndroom (komt overeen met 'palmar plantar erythrodysesthesia syndrome' in MedDRA).

De bijwerkingen die zijn gerapporteerd in verscheidene klinische studies of tijdens postmarketinggebruik zijn opgesomd in Tabel 1, geordend op systeem/orgaanklasse (in MedDRA) en frequentie. Frequenties zijn gedefiniëerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms

($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentie categorie zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Alle bijwerkingen waargenomen bij patiënten in verscheidene klinische studies of tijdens postmarketinggebruik

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen			haarfollikel-ontsteking infectie	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	lymfopenie	leukopenie neutropenie anemie trombocytopenie		
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoeligheidsreacties (incl. huidreacties en urticaria)	angio-oedeem anafylactische reactie
Endocriene aandoeningen			hypothyreoidie hyperthyreoidie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypofosfatemie	anorexia	hyponatriëmie uitdroging	
Psychische stoornissen		depressie		
Zenuwstelsel-aandoeningen		perifeer sensorische neuropathie	reversibele posterieure leukoencefalopathie*	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		tinnitus		
Hartaandoeningen		congestief hartfalen* myocardischemie en myocardinfarct*		QT-verlenging
Bloedvataandoeningen	bloedingen (incl. in maagdarmsstelsel* en ademhalingsstelsel* en hersenbloedingen*) hypertensie		hypertensieve crisis*	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		heesheid	rinorroe interstitiële longziekte-achtige aandoeningen (pneumonitis, radiatiepneumonitis, ARDS, etc.)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	diarree misselijkheid braken	obstipatie stomatitis (inclusief droge mond en glossodynie) dyspepsie dysfagie	gastro-oesofagale reflux pancreatitis gastritis Maagdarmporforaties*	
Lever- en gal-aandoeningen			verhoogd bilirubine en geelzucht cholecystitis cholangitis	door geneesmiddelen veroorzaakte hepatitis*

Systeem/ orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Huid- en onderhuid-aandoeningen	uitslag alopecia hand-voet-syndroom** erytheem pruritus	droge huid exfoliatieve dermatitis acne schilferende huid	eczeem erythema multiforme keratoacanthoom/ squameus cel carcinoom van de huid	radiation-recall-dermatitis stevens-johnsonsyndroom leukocytoclastische vasculitis
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en bot-aandoeningen		artralgie myalgie		rabdomyolyse
Nier- en urine-wegaandoeningen		nierfalen		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		erectiele dysfunctie	gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	vermoeidheid pijn (inclusief mond-, buik-, bot-, tumor- en hoofdpijn)	astenie koorts influenza-achtige ziekte		
Onderzoeken	verhoogd amylase verhoogd lipase	gewichtsafname voorbijgaande verhoging van transaminasen	voorbijgaande verhoging van alkalisch fosfatase in het bloed abnormale INR waarden abnormale protrombine- waarden	

* De bijwerkingen kunnen levensbedreigend of fataal zijn. Deze bijwerkingen komen soms of minder vaak dan soms voor.

** Hand-voetsyndroom komt overeen met 'palmar plantar erythrodysesthesia syndrome' in MedDRA.

Verdere informatie over bepaalde bijwerkingen

Congestief hartfalen: In bedrijfsgesponsorde klinische studies werd congestief hartfalen gerapporteerd als bijwerking bij 1,9% van de patiënten die met sorafenib werden behandeld (N=2276). In studie 11213 (RCC) werden bijwerkingen overeenkomend met congestief hartfalen gemeld bij 1,7% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 0,7% die placebo kregen. In studie 100554 (HCC) werden deze bijwerkingen gemeld bij 0,99% van de patiënten die werden behandeld met sorafenib en bij 1,1% die placebo kregen.

Afwijkingen in laboratoriumtesten

Verhoogd lipase en amylase werden zeer vaak gemeld. CTCAE graad 3 of 4 verhogingen in lipase traden op bij 11 % en 9 % van de patiënten in de Nexavar-groep in respectievelijk studie 1 (niercelcarcinoom, RCC) en studie 3 (hepatocellulair carcinoom, HCC) vergeleken met 7 % en 9 % van de patiënten in de placebogroep. CTCAE graad 3 of 4 verhoogd amylase werd gemeld in 1 % en 2 % van de patiënten in de Nexavar-groep in respectievelijk studie 1 en studie 3, vergeleken met 3 % van de patiënten in elke placebogroep. Klinische pancreatitis trad op bij 2 van de 451 met Nexavar behandelde patiënten (CTCAE graad 4) in studie 1, en bij 1 van de 297 met Nexavar behandelde patiënten in studie 3 (CTCAE graad 2), en 1 van de 451 patiënten (CTCAE graad 2) in de placebogroep in studie 1.

Hypofosfatemie was een zeer vaak gerapporteerde laboratoriummelding, waargenomen in 45 % en 35 % van de met Nexavar behandelde patiënten vergeleken met 12 % en 11 % van de placebopatiënten in respectievelijk studie 1 en studie 3. CTCAE graad 3 hypofosfatemie (1 – 2 mg/dl) trad in studie 1 op bij 13 % van de met Nexavar behandelde patiënten en 3 % van de patiënten in de placebogroep, en in studie 3 bij 11 % van de met Nexavar behandelde patiënten en 2 % van de patiënten in de placebogroep. Er werden geen gevallen van CTCAE graad 4 hypofosfatemie (< 1 mg/dl) gemeld, noch in de Nexavar-groep, noch in de placebogroep van studie 1, en 1 geval in de placebogroep van studie 3. De etiologie van de met Nexavar geassocieerde hypofosfatemie is onbekend.

CTCAE graad 3 of 4 afwijkingen bij laboratoriumonderzoeken, waaronder lymfopenie en neutropenie, traden op bij ≥ 5 % van de met Nexavar behandelde patiënten

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering met Nexavar. De hoogste dosis sorafenib die klinisch is onderzocht is 800 mg tweemaal daags. De bijwerkingen bij deze dosis waren voornamelijk diarree en dermatologische bijwerkingen. Bij het vermoeden van een overdosering dient Nexavar te worden onthouden en, waar nodig, ondersteunende zorg te worden verleend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01XE05.

Sorafenib is een multikinaseremmer, met zowel antiproliferatieve als antiangiogene eigenschappen *in vitro* en *in vivo*.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Sorafenib is een multikinaseremmer die tumorcelproliferatie *in vitro* vermindert. Sorafenib remt tumorgroei in een breed spectrum van humane heterologe tumortransplantaten in athymische muizen, waarbij tevens de tumorangiogenese vermindert wordt. Sorafenib remt de activiteit van verschillende kinases die aanwezig zijn in de tumorcel (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT en FLT-3) en in de vasculatuur van de tumor (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 en PDGFR- β). RAF-kinases zijn serine/threonine-kinases, terwijl c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 en PDGFR- β receptortyrosine-kinases zijn.

Klinische werkzaamheid

De klinische veiligheid en werkzaamheid van Nexavar zijn onderzocht bij patiënten met hepatocellulair carcinoom en bij patiënten met gevorderd niercelcarcinoom (renal cell carcinoma, RCC).

Hepatocellulair carcinoom

Studie 3 (studie 100554) was een internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III studie met 602 patiënten met hepatocellulair carcinoom. Demografie en basiskkenmerken van de ziekte waren vergelijkbaar voor de Nexavargroep en de placebogroep wat betreft ECOG-status (status 0: 54 % vs. 54 %; status 1: 38 % vs. 39 %; status 2: 8 % vs. 7 %), TNM stadium (stadium I: < 1 % vs. < 1 %; stadium II: 10,4 % vs. 8,3 %; stadium III: 37,8 % vs. 43,6 %; stadium IV: 50,8 % vs. 46,9 %), en BCLC stadium (stadium B: 18,1 % vs. 16,8 %; stadium C: 81,6 % vs. 83,2 %; stadium D: < 1 % vs. 0 %).

De studie werd beëindigd nadat een geplande interimanalyse van de OS (overall survival) de vooraf bepaalde werkzaamheidsgrens had overschreden. Deze OS-analyse liet een statistisch significant voordeel van Nexavar ten opzichte van placebo zien voor OS (HR: 0,69, p = 0.00058, zie Tabel 2).

Er zijn beperkte gegevens uit deze studie over patiënten met Child-Pugh B gestoorde leverfunctie en slechts één patiënt met Child-Pugh C was geïncludeerd.

Tabel 2: Werkzaamheidsgegevens uit studie 3 (studie 100554) bij hepatocellulair carcinoom

Werkzaamheids-parameter	Nexavar (N=299)	Placebo (N=303)	P-waarde	HR (95% CI)
Overall Survival (OS) [mediaan, weken (95% CI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Time to Progression (TTP) [mediaan, weken (95% CI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

CI=Confidence interval, betrouwbaarheidsinterval; HR=Hazard ratio (Nexavar tegen placebo)

*statistisch significant, aangezien de p-waarde lager was dan de vooraf bepaalde O'Brien Fleming grenswaarde van 0,0077

**onafhankelijke radiologische beoordeling

Een tweede internationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studie (Studie 4, 11849) evalueerde de klinische waarde van Nexavar bij 226 patiënten met gevorderd hepatocellulair carcinoom. Deze studie, uitgevoerd in China, Korea en Taiwan, bevestigde de bevindingen uit Studie 3 wat betreft het positieve benefit-risk profiel van Nexavar (HR (OS): 0,68; p = 0,01414).

Voor de vooraf bepaalde stratificatiefactoren (ECOG-status, aan- of afwezigheid van macroscopische vasculaire invasie en/of extrahepatische tumorverspreiding) van beide studies (3 en 4), viel de hazard ratio consequent voordelig uit voor Nexavar vergeleken met placebo. Exploratieve subgroep analyse doet vermoeden dat bij patiënten met metastasen op afstand bij aanvang van de studie een minder uitgesproken effect van de behandeling wordt verkregen.

Niercelcarcinoom

De veiligheid en werkzaamheid van Nexavar bij de behandeling van gevorderd niercelcarcinoom (niercelcarcinoom; RCC) zijn onderzocht in twee klinische studies.

Studie 1 (studie 11213) was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase III studie met 903 patiënten. Alleen patiënten met clear cell niercelcarcinoom en met een laag tot gemiddeld risico volgens MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) werden geïncludeerd. Primaire eindpunten waren overleving (overall survival, OS) en progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS). Ongeveer de helft van de patiënten had een ECOG performance status van 0 en de helft van de patiënten bevond zich in de lage MSKCC prognostische risicogroep.

De PFS werd beoordeeld door geblindeerde, onafhankelijk radiologische beoordeling met behulp van RECIST criteria. De PFS analyse werd uitgevoerd op 342 gebeurtenissen bij 769 patiënten. De mediane PFS was 167 dagen voor patiënten die gerandomiseerd waren op Nexavar vergeleken met 84 dagen voor placebopatiënten (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; p < 0,000001). Leeftijd, MSKCC prognostische groep, ECOG PS en eerdere therapie beïnvloedden de grootte van het behandelingseffect niet.

Een interimanalyse (tweede interimanalyse) naar overleving werd uitgevoerd bij 367 doden op 903 patiënten. De nominale alfa-waarde voor deze analyse was 0,0094. De mediane overleving was 19,3 maanden voor patiënten gerandomiseerd op Nexavar vergeleken met 15,9 maanden voor placebo-patiënten (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; p = 0,015). Ten tijde van deze analyse waren ongeveer 200 patiënten van placebo overgegaan op sorafenib.

Studie 2 was een Fase II discontinueringstudie bij patiënten met gemetastaseerde tumoren, waaronder RCC. Patiënten met een stabiel ziektebeeld bij behandeling met Nexavar werden gerandomiseerd op placebo of zetten de Nexavarbehandeling voort. Progression Free Survival bij patiënten met RCC was significant groter in de Nexavar-groep (163 dagen) dan in de placebogroep (41 dagen) (p = 0,0001, HR = 0,29).

QT-interval verlenging

In een klinisch-farmacologische studie werden QT/QTc-metingen gedaan bij 31 patiënten voor het begin van de behandeling (op baseline) en na de behandeling. Na één 28-daagse behandelingscyclus, op het moment waarop de sorafenib-concentratie maximaal was, was QTcB verlengd met 4 ± 19 msec en QTcF met 9 ± 18 msec vergeleken met placebobehandeling bij baseline. Bij geen van de patiënten werd een QTcB of QTcF > 500 msec gezien tijdens monitoring met ecg na de behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Nexavar in alle subgroepen van pediatrische patiënten met nier- en nierbekkencarcinomen (exclusief nefroblastomen, nefroblastomatose, clearcell sarcomen, mesoblastische nefromen, niermergcarcinomen en rhabdoïde tumoren van de nier) en lever- en intrahepatische galbuiscarcinomen (exclusief hepatoblastomen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na toediening van Nexavar tabletten is de gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid 38 - 49 % vergeleken met een orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid is niet bekend. Na orale toediening bereikt sorafenib piekwaarden in het plasma na ongeveer 3 uur. Wanneer toegediend met een vetrijke maaltijd, was de absorptie van sorafenib 30 % verminderd in vergelijking met toediening zonder voedsel.

De gemiddelde C_{max} en AUC namen in verhouding minder toe boven doses van 400 mg tweemaal daags. *In vitro* binding van sorafenib aan humane plasma-eiwitten is 99,5 %.

Veelvoudige toediening van Nexavar gedurende 7 dagen resulteerde in een 2,5 tot 7-voudige accumulatie in vergelijking met enkelvoudige toediening. Steady-state sorafenib plasmaconcentraties worden bereikt binnen 7 dagen, met een piek tot dal ratio voor gemiddelde concentraties van minder dan 2.

Biotransformatie en eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van sorafenib is ongeveer 25 - 48 uur. Sorafenib wordt primair gemetaboliseerd in de lever en ondergaat oxidatief metabolisme via CYP3A4 en glucuronidering via UGT1A9. Geconjugeerd sorafenib kan mogelijk in het gastro-intestinale kanaal worden gesplitst door bacteriële glucuronidase-activiteit, wat de reabsorptie van ongeconjugeerd geneesmiddel mogelijk maakt. Het is aangetoond dat gelijktijdige toediening van neomycine interfereert met dit proces, wat de biologische beschikbaarheid van sorafenib met 54% verlaagt.

Onder steady-state omstandigheden bestaat ongeveer 70 - 85 % van de vrij circulerende stoffen in het plasma uit sorafenib. Acht metabolieten van sorafenib zijn geïdentificeerd, waarvan 5 bepaald in plasma. De belangrijkste vrije metaboliet van sorafenib in plasma, het pyridine N-oxide, toont *in vitro* activiteit vergelijkbaar met die van sorafenib. Deze metaboliet omvat ongeveer 9 - 16 % van de vrij circulerende stoffen in steady-state omstandigheden.

Na orale toediening van een 100 mg dosis van een sorafeniboplossing werd 96 % van de dosis teruggevonden binnen 14 dagen, waarbij 77 % van de dosis werd uitgescheiden in de faeces en 19 % van de dosis in de urine als geglucuronideerde metabolieten. Onveranderd sorafenib (51 % van de dosis) werd gevonden in de faeces, maar niet in de urine, wat aangeeft dat uitscheiding van onveranderd product via de gal kan bijdragen aan de eliminatie van sorafenib.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntgroepen

Analyses van demografische data geven aan dat er geen relatie is tussen farmacokinetiek en leeftijd (tot 65 jaar), sekse of lichaamsgewicht.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van sorafenib bij pediatrische patiënten te onderzoeken.

Ras

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in farmacokinetiek tussen blanke en Aziatische patiënten.

Gestoorde nierfunctie

In vier klinische Fase I studies was de steady-state blootstelling aan sorafenib bij patiënten met lichte tot matig ernstige nierfunctiestoornis vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie. In een klinisch-farmacologische studie (eenmalige dosis van 400 mg sorafenib) werd geen verband gezien tussen blootstelling aan sorafenib en nierfunctie bij patiënten met normale nierfunctie, lichte, matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over nierdialysepatiënten.

Gestoorde leverfunctie

Bij patiënten met hepatocellulair carcinoom (HCC) met Child Pugh A of B (lichte tot matig ernstige) leverfunctiestoornis waren de blootstellingswaarden vergelijkbaar en in dezelfde orde van grootte als waargenomen bij patiënten zonder leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sorafenib bij Child Pugh A en B patiënten zonder HCC was vergelijkbaar met de farmacokinetiek van gezonde vrijwilligers. Er zijn geen gegevens van patiënten met Child-Pugh C (ernstige) leverfunctiestoornis beschikbaar. Sorafenib wordt voornamelijk uitgescheiden via de lever en blootstelling kan verhoogd zijn in deze patiëntenpopulatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinische veiligheidsprofiel van sorafenib werd onderzocht in muizen, ratten, honden en konijnen.

In toxiciteitstudies waarbij herhaald werd gedoseerd, werden veranderingen (degeneraties en regeneraties) in verscheidene organen waargenomen bij blootstelling beneden de verwachte klinische blootstelling (gebaseerd op AUC-vergelijkingen).

Bij herhaalde toediening aan jonge, opgroeiende honden, werden effecten op botten en tanden waargenomen bij blootstelling beneden de klinische blootstelling. Veranderingen bestonden uit onregelmatige verdikking van de femorale groeischijf, hypocellulariteit van het beenmerg naast de veranderde groeischijf en veranderingen van de dentinesamenstelling. Vergelijkbare effecten werden niet in volwassen honden gevonden.

Het standaardprogramma van genotoxiciteitstudies werd uitgevoerd en er werden positieve resultaten gevonden, omdat in een *in vitro* bepaling in zoogdiercellen (ovariumcellen van de chinese hamster) voor clastogeniciteit in aanwezigheid van metabole activatie een toename in structurele chromosoomafwijkingen werd waargenomen. Sorafenib was niet genotoxisch in de Amestest of de *in vivo* micronucleustest bij muizen. Eén tussenproduct in het productieproces, dat ook aanwezig is in het uiteindelijke werkzame bestanddeel (< 0,15 %), werd positief bevonden voor mutagenese in een *in vitro* bacteriecelbepaling (Amestest). Bovendien bevatte de sorafenibcharge die getest werd in de standaardonderzoeken op genotoxiciteit, 0,34 % PAPE.

Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met sorafenib.

Er zijn geen specifieke dierstudies met sorafenib uitgevoerd om het effect op de vruchtbaarheid te evalueren. Een nadelig effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kan echter worden verwacht, omdat studies waarbij herhaalde doses aan dieren werden gegeven, veranderingen in de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen hebben laten zien bij blootstelling beneden de verwachte klinische blootstelling (gebaseerd op AUC). Typische veranderingen bestonden uit tekenen van degeneratie en retardatie in testes, epididymides, prostaat en zaadblaasjes van de rat. Vrouwtjesratten vertoonden centrale necrose van corpora lutea en gestopte rijping van ovariumfollikels. Honden vertoonden tubulaire degeneratie in de testes en oligosperma.

Sorafenib blijkt embryotoxisch en teratogeen te zijn wanneer het wordt toegediend aan ratten en konijnen bij blootstelling beneden de klinische blootstelling. Waargenomen effecten omvatten afname in lichaamsgewicht van moeder en foetus, een toegenomen aantal foetale resorpties en een toegenomen aantal externe en viscerale misvormingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Croscarmellose-natrium
Microkristallijne cellulose
Hypromellose
Natriumlaurylsulfaat
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Hypromellose
Macrogol (3350)
Titaandioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet boven 25°C bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

112 filmomhulde tabletten (4 x 28) in transparante (PP/Aluminium) blisterverpakking.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/06/342/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 juli 2006

Datum van hernieuwing van de vergunning: 21 juli 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

24 oktober 2011

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu/>.