1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nexavar® 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Sorafenib (als Tosilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Rote, runde, facettierte bikonvexe Filmtablette, auf der einen Seite mit dem Bayerkreuz und auf der anderen Seite mit "200".

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leberzellkarzinom

Nexavar ist angezeigt zur Behandlung des Leberzellkarzinoms (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenzellkarzinom

Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom, bei denen eine vorherige Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierte Therapie versagt hat oder die für solch eine Therapie nicht geeignet sind.

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom

Nexavar ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Nexavar sollte unter Aufsicht eines in der Anwendung von Tumortherapien erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

Die empfohlene Nexavar-Dosis bei Erwachsenen ist 400 mg Sorafenib (2 Tabletten à 200 mg) 2-mal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 800 mg).

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis ein nicht mehr akzeptables Ausmaß an Toxizität auftritt.

Dosierungsanpassungen

Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Sorafenib oder eine Dosisreduktion notwendig machen.

Ist während der Behandlung eines Leberzellkarzinoms (HCC [*hepatocellular carcinoma*]) und fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC [*renal cell carcinoma*]) eine Dosisreduktion erforderlich, sollte die Nexavar-Dosis auf 2 Tabletten à 200 mg Sorafenib 1-mal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ist während der Behandlung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (DTC [*differentiated thyroid carcinoma*]) eine Dosisreduktion erforderlich, sollte die Nexavar-Dosis auf 600 mg Sorafenib täglich in getrennten Dosen (zwei Tabletten à 200 mg und eine Tablette à 200 mg im Abstand von zwölf Stunden) reduziert werden.
Wenn eine zusätzliche Dosisreduktion erforderlich ist, kann Nexavar auf 400 mg Sorafenib täglich in getrennten Dosen (zwei Tabletten à 200 mg im Abstand von zwölf Stunden) und ggf. weiter auf eine Tablette à 200 mg einmal täglich reduziert werden. Nach Besserung der nicht-hämatologischen Nebenwirkungen kann die Nexavar-Dosis erhöht werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nexavar bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen
Bei älteren Patienten (über 65 Jahre) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit einer leichten, mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Für Dialysepatienten sind keine Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung wird eine Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts empfohlen.

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit Child-Pugh A oder B (leichter bis mäßiger) Leberfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Für Patienten mit Child-Pugh C (schwerer) Leberfunktionsstörung sind keine Daten verfügbar (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Es wird empfohlen, Sorafenib unabhängig von einer Mahlzeit oder zusammen mit einer leicht oder mäßig fettreichen Mahlzeit einzunehmen. Falls der Patient beabsichtigt, eine fettreiche Mahlzeit zu sich zu nehmen, sind die Sorafenib-Tabletten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen. Die Tabletten sollten mit einem Glas Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dermatologische Toxizitätserscheinungen

Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodysästhesie) und Hautausschlag sind die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit Sorafenib. Hautausschlag und Hand-Fuß-Syndrom sind üblicherweise CTC (Common Toxicity Criteria) Grad 1 und 2 und treten im Allgemeinen während der ersten 6 Wochen der Behandlung mit Sorafenib auf. Maßnahmen zur Behandlung der dermatologischen Toxizitätserscheinungen umfassen die symptomatische topische Behandlung der Beschwerden, die vorübergehende Unterbrechung der Behandlung und/oder eine Dosisänderung von Sorafenib oder, in schweren oder andauernden Fällen, die dauerhafte Unterbrechung der Sorafenib-Behandlung (siehe Abschnitt 4.8).

Hypertonie

Bei mit Sorafenib behandelten Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz von arterieller Hypertonie beobachtet. Die Hypertonie war in der Regel leicht bis mäßig, trat in einer frühen Phase der Behandlung auf und sprach auf antihypertensive (blutdrucksenkende) Standardtherapien an. Der Blutdruck ist regelmäßig zu überprüfen und, falls erforderlich, gemäß den medizinischen Standardpraktiken zu behandeln. Im Falle einer schweren oder andauernden Hypertonie oder einer hypertensiven Krise, die trotz eingeleiteter antihypertensiver Therapie nicht abklingt, muss die dauerhafte Unterbrechung der Sorafenib-Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Aneurysmen und Arteriendissektionen

Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Nexavar sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Hypoglykämie

Während der Behandlung mit Sorafenib wurden Absenkungen des Blutzuckers berichtet, die in einigen Fällen klinisch symptomatisch waren und einen Krankenhausaufenthalt aufgrund von Bewusstseinsverlust erforderlich machten. Im Falle einer symptomatischen Hypoglykämie sollte die Behandlung mit Sorafenib vorübergehend unterbrochen werden. Bei Patienten mit Diabetes sollten die Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrolliert werden, um abschätzen zu können, ob die Dosierung der antidiabetischen Medikation angepasst werden muss.

Hämorrhagie

Nach Einnahme von Sorafenib kann ein erhöhtes Risiko von Blutungen auftreten. Sollte eine Blutung eine ärztliche Behandlung erfordern, wird empfohlen, eine dauerhafte Unterbrechung der Sorafenib-Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiale Ischämie und/oder Herzinfarkt

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie (Studie 1; siehe Abschnitt 5.1) war die Inzidenz von während der Behandlung aufgetretenen kardialen Ischämie-/Herzinfarkt-Ereignissen in der Sorafenib-Gruppe höher (4,9 %) als in der Placebo-Gruppe (0,4 %). In Studie 3 (siehe Abschnitt 5.1) war die Inzidenz von während der Behandlung aufgetretenen kardialen Ischämie-/Herzinfarkt-Ereignissen 2,7 % bei Sorafenib-Patienten verglichen mit 1,3 % in der Placebo-Gruppe. Patienten mit instabiler koronarer Herzkrankheit oder kürzlich erlittenem Myokardinfarkt waren von diesen Studien ausgeschlossen. Bei Patienten, bei denen

kardiale Ischämien und/oder Herzinfarkte auftreten, ist eine vorübergehende oder dauerhafte Unterbrechung der Sorafenib-Behandlung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

QT-Intervall-Verlängerung

Für Sorafenib wurde eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls gezeigt (siehe Abschnitt 5.1), welche zu einem erhöhten Risiko einer ventrikulären Arrhythmie führen kann. Sorafenib ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die eine QTc-Verlängerung aufweisen, oder eine solche entwickeln könnten, wie Patienten mit einem angeborenen Long-QT-Syndrom, Patienten, die mit einer hohen kumulierten Dosis eines Anthracyclins behandelt wurden, Patienten, die bestimmte Antiarrhythmika oder andere Arzneimittel, die zu QT-Verlängerung führen, einnehmen und solche mit Elektrolytstörungen, wie Hypokaliämie, Hypocalcämie oder Hypomagnesiämie. Wenn Sorafenib bei diesen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Überwachung mittels Elektrokardiogrammen und Bestimmung der Elektrolyte (Magnesium, Kalium, Calcium) zu empfehlen.

Gastrointestinale Perforation

Gastrointestinale Perforation ist eine gelegentlich auftretende Nebenwirkung und wurde bei weniger als 1 % der Patienten berichtet, die Sorafenib einnahmen. In einigen Fällen war dies nicht mit manifesten intra-abdominalen Tumoren assoziiert. Die Sorafenib-Behandlung ist zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.8).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Fälle von TLS, einige mit tödlichem Ausgang, wurden nach der Markteinführung bei mit Sorafenib behandelten Patienten berichtet. Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumorlast, bereits bestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und bei klinischer Indikation umgehend behandelt werden. Eine prophylaktische Hydratation sollte in Erwägung gezogen werden.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit Child-Pugh C (schwerer) Leberfunktionsstörung sind keine Daten verfügbar. Da Sorafenib hauptsächlich über die Leber ausgeschieden wird, könnte die Exposition bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Warfarin-Ko-Medikation

Bei einigen Patienten, die während der Sorafenib-Behandlung Warfarin einnahmen, wurde über seltene Blutungsereignisse oder Erhöhungen der INR (International Normalized Ratio)-Werte berichtet. Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder Phenprocoumon und Sorafenib einnehmen, müssen regelmäßig hinsichtlich Änderungen der Prothrombinzeit, der INR-Werte sowie des Auftretens von Blutungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Wundheilungsstörungen

Es wurden keine Untersuchungen zum Einfluss von Sorafenib auf die Wundheilung durchgeführt. Es wird jedoch empfohlen, vorsorglich die Sorafenib-Behandlung vor größeren chirurgischen Eingriffen vorübergehend zu unterbrechen. Es liegen nur eingeschränkte klinische Erfahrungen hinsichtlich des Zeitpunktes einer Wiederaufnahme der Behandlung nach größeren chirurgischen Eingriffen vor. Daher sollte die Entscheidung über die Wiederaufnahme der Sorafenib-Behandlung nach einem größeren chirurgischen Eingriff auf der klinischen Beurteilung der adäquaten Wundheilung beruhen.

Ältere Menschen

Es wurden Fälle von Nierenversagen berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion sollte in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Vorsicht ist geboten, wenn Sorafenib gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die vorwiegend über den UGT1A1- (z. B. Irinotecan) oder UGT1A9-Stoffwechselweg metabolisiert bzw. ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten, wenn Sorafenib gleichzeitig mit Docetaxel angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Neomycin oder anderen Antibiotika, die größere ökologische Störungen der gastrointestinalen Mikroflora verursachen, kann zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit von Sorafenib führen (siehe Abschnitt 4.5). Das Risiko reduzierter Sorafenib-Plasmakonzentrationen sollte berücksichtigt werden, bevor eine Behandlung mit Antibiotika begonnen wird.

Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge, die mit Sorafenib kombiniert mit Platin-basierten Chemotherapien behandelt wurden, wurde eine höhere Mortalität berichtet. In zwei randomisierten Studien zur Untersuchung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom wurde in der Untergruppe von Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge, die mit Sorafenib zusätzlich zu Paclitaxel/Carboplatin behandelt wurden, ein HR für das Gesamt-Überleben von 1,81 (95 % CI 1,19; 2,74) und, mit Sorafenib zusätzlich zu Gemcitabin/Cisplatin, ein HR von 1,22 (95 % CI 0,82; 1,80) festgestellt. Keine einzelne Todesursache dominierte, aber es wurde eine höhere Inzidenz von respiratorischem Versagen, Blutungen und infektartigen unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit Sorafenib zusätzlich zu Platin-basierten Chemotherapien behandelt wurden, beobachtet.

Krankheitsspezifische Warnhinweise

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC)

Vor Behandlungsbeginn wird Ärzten empfohlen, die Prognose unter Berücksichtigung der maximalen Läsionsgröße (siehe Abschnitt 5.1), krankheitsbedingten Symptome (siehe Abschnitt 5.1) und Progressionsrate bei jedem einzelnen Patienten sorgfältig einzuschätzen.

Die Behandlung vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Sorafenib oder eine Dosisreduktion erfordern. In Studie 5 (siehe Abschnitt 5.1) kam es bereits in Zyklus 1 der Behandlung mit Sorafenib bei 37 % der Patienten zu einer Dosisunterbrechung und bei 35 % zu einer Dosisreduktion.

Nebenwirkungen konnten durch eine Dosisreduktion nur teilweise erfolgreich vermindert werden. Wiederholte Bewertungen von Nutzen und Risiko werden daher unter Berücksichtigung der Anti-Tumoraktivität und Verträglichkeit empfohlen.

Hämorrhagie beim DTC
Aufgrund des potenziellen Blutungsrisikos sollte vor der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC eine tracheale, bronchiale und ösophageale Infiltration mit einer lokal begrenzten Therapie behandelt werden.

Hypokalzämie beim DTC
Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung des Kalziumspiegels im Blut empfohlen. In klinischen Studien trat eine Hypokalzämie bei Patienten mit DTC häufiger und stärker auf, vor allem bei Hypoparathyreoidismus in der Vorgeschichte, als bei Patienten mit Nierenzell- oder Leberzellkarzinom. Hypokalzämie Grad 3 und 4 traten bei 6,8 % und 3,4 % der mit Sorafenib behandelten Patienten mit DTC auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine schwere Hypokalzämie sollte korrigiert werden, um Komplikationen wie QT-Verlängerung oder Torsade de pointes zu vermeiden (siehe Abschnitt QT-Verlängerung).

TSH-Suppression beim DTC
In Studie 5 (siehe Abschnitt 5.1) wurden Zunahmen der TSH-Spiegel auf mehr als 0,5 mU/l bei mit Sorafenib behandelten Patienten beobachtet. Bei der Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit DTC wird eine engmaschige Überwachung der TSH-Spiegel empfohlen.

Nierenzellkarzinom

Patienten mit hohem Risiko nach der MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)-Prognose-Kategorie waren in der klinischen Phase-III-Studie beim Nierenzellkarzinom (siehe Studie 1 in Abschnitt 5.1) nicht eingeschlossen, eine Nutzen-Risiko-Bewertung liegt für diese Patienten nicht vor.

Informationen über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Induktoren von Stoffwechselenzymen

Die 5-tägige Anwendung von Rifampicin vor Anwendung einer Einzeldosis von Sorafenib führte zu einer durchschnittlich 37 %-igen Abnahme des AUC-Wertes von Sorafenib. Andere Induktoren der CYP3A4-Aktivität und/oder Glucuronidierung (z. B. Hypericum perforatum, auch bekannt als Johanniskraut, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Dexamethason) können ebenfalls den Metabolismus von Sorafenib verstärken und dadurch die Sorafenib-Konzentrationen senken.

CYP3A4-Inhibitoren

Die 1-mal tägliche Gabe von Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, über 7 Tage hatte bei männlichen Probanden keinen Einfluss auf den mittleren AUC-Wert einer oralen Einzeldosis von 50 mg Sorafenib. Diese Daten legen nahe, dass klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von Sorafenib mit CYP3A4-Inhibitoren unwahrscheinlich sind.

CYP2B6-, CYP2C8- und CYP2C9-Substrate

Sorafenib hemmt CYP2B6, CYP2C8 und CYP2C9 *in vitro* mit vergleichbarer Stärke. In klinischen Pharmakokinetik-Studien resultierte jedoch die gleichzeitige Verabreichung von Sorafenib 400 mg 2-mal täglich mit Cyclophosphamid, einem CYP2B6-Substrat, oder Paclitaxel, einem CYP2C8-Substrat, nicht in einer klinisch relevanten Hemmung. Diese Daten deuten darauf hin, dass Sorafenib bei Gabe der empfohlenen Dosis von 400 mg 2-mal täglich kein *in-vivo*-Hemmer von CYP2B6 oder CYP2C8 ist.
Darüber hinaus resultierte die gleichzeitige Behandlung mit Sorafenib und Warfarin, einem CYP2C9-Substrat, im Vergleich zu Placebo nicht in einer Veränderung der mittleren PT-INR. Somit kann erwartet werden, dass das Risiko für eine klinisch relevante *in-vivo*-Hemmung von CYP2C9 durch Sorafenib gering ist. Patienten, die Warfarin oder Phenprocoumon einnehmen, sollten jedoch ihre INR-Werte regelmäßig untersuchen lassen (siehe Abschnitt 4.4).

In einer klinischen Studie resultierte die gleichzeitige Anwendung von Sorafenib und Paclitaxel in einem Anstieg statt einer Abnahme in der Exposition mit 6-OH-Paclitaxel, dem aktiven Metaboliten von Paclitaxel, der durch CYP2C8 gebildet wird. Diese Daten lassen vermuten, dass Sorafenib kein *in-vivo*-Hemmer von CYP2C8 ist.

CYP3A4-, CYP2D6- und CYP2C19- Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von Sorafenib und Midazolam, Dextromethorphan oder Omeprazol, die Substrate für Cytochrom CYP3A4, CYP2D6 bzw. CYP2C19 sind, veränderte die Exposition dieser Stoffe nicht. Das weist darauf hin, dass Sorafenib weder

ein Inhibitor noch ein Induktor dieser Cytochrom-P450-Isoenzyme ist. Daher sind klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen von Sorafenib mit Substraten dieser Enzyme unwahrscheinlich.

UGT1A1- und UGT1A9-Substrate

In vitro hemmte Sorafenib die Glucuronidierung durch UGT1A1 und UGT1A9. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt (siehe unten und Abschnitt 4.4).

In-vitro-Studien von CYP-Enzym-Induktion

CYP1A2- und CYP3A4-Aktivitäten waren nach der Behandlung von humanen Hepatozytenkulturen mit Sorafenib unverändert, was darauf hinweist, dass Sorafenib wahrscheinlich kein Induktor von CYP1A2 und CYP3A4 ist.

P-Gp-Substrate

In vitro konnte gezeigt werden, dass Sorafenib das Transportprotein P-Glykoprotein (P-Gp) hemmt. Erhöhte Plasmakonzentrationen von P-Gp-Substraten wie Digoxin können bei gleichzeitiger Behandlung mit Sorafenib nicht ausgeschlossen werden.

Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen

In klinischen Studien wurde Sorafenib mit verschiedenen anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen wie Gemcitabin, Cisplatin, Oxaliplatin, Paclitaxel, Carboplatin, Capecitabin, Doxorubicin, Irinotecan, Docetaxel und Cyclophosphamid gemäß ihren üblichen Dosierungsschemata angewendet. Sorafenib hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Gemcitabin, Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin oder Cyclophosphamid.

Paclitaxel/Carboplatin

Die Anwendung von Paclitaxel (225 mg/m^2) und Carboplatin (AUC = 6) mit Sorafenib (≤ 400 mg 2-mal täglich), gegeben mit einer 3-tägigen Sorafenib-Dosierungspause (2 Tage vor und am Tag der Paclitaxel/Carboplatin-Anwendung), beeinflusste die Pharmakokinetik von Paclitaxel nicht in einem signifikanten Ausmaß.
Die gleichzeitige Anwendung von Paclitaxel (225 mg/m^2, einmal alle 3 Wochen) und Carboplatin (AUC = 6) mit Sorafenib (400 mg 2-mal täglich, ohne Sorafenib-Dosierungspause) ergab einen 47 %-igen Anstieg der Sorafenib-Exposition, einen 29 %-igen Anstieg der Paclitaxel-Exposition sowie einen 50 %-igen Anstieg der 6-OH-Paclitaxel-Exposition. Die Pharmakokinetik von Carboplatin wurde nicht beeinflusst.
Diese Daten weisen darauf hin, dass keine Dosisanpassungen notwendig werden, wenn Paclitaxel und Carboplatin gleichzeitig mit Sorafenib mit einer 3-tägigen Sorafenib-Dosierungspause (2 Tage vor und am Tag der Paclitaxel/Carboplatin-Anwendung) angewendet werden. Die klinische Signifikanz der Anstiege in der Sorafenib- und Paclitaxel-Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Sorafenib ohne Dosierungspause ist nicht bekannt.

Capecitabin

Die gleichzeitige Anwendung von Capecitabin (750 – 1050 mg/m^2 2-mal täglich, Tag 1 – 14 alle 21 Tage) und Sorafenib (200 oder 400 mg 2-mal täglich, kontinuierliche, ununterbrochene Anwendung) ergab keine signifikante Änderung der Sorafenib-Exposition, aber einen 15-50 %-igen Anstieg der Capecitabin-Exposition und einen 0-52%-igen Anstieg der 5-FU-Exposition. Die klinische Signifikanz dieser geringen bis mittleren Anstiege der Capecitabin- und 5-FU-Expositionen bei gleichzeitiger Anwendung von Sorafenib ist nicht bekannt.

Doxorubicin/Irinotecan

Die gleichzeitige Behandlung mit Sorafenib ergab einen 21 %-igen Anstieg des AUC-Wertes von Doxorubicin. Die Anwendung mit Irinotecan, dessen aktiver Metabolit SN-38 weiter über den UGT1A1-Stoffwechselweg metabolisiert wird, führte zu einer Erhöhung der AUC-Werte um 67 - 120 % bei SN-38 und 26 - 42 % bei Irinotecan. Die klinische Signifikanz dieser Befunde ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Docetaxel

Die gleichzeitige Anwendung von Docetaxel (75 oder 100 mg/m^2 1-mal alle 21 Tage angewendet) und Sorafenib (200 mg 2-mal täglich oder 400 mg 2-mal täglich angewendet an den Tagen 2 bis 19 eines 21-Tage-Zyklus mit einer 3-tägigen Dosierungspause rund um die Anwendung von Docetaxel) führte zu einem 36 - 80 %-igen Anstieg des AUC-Wertes von Docetaxel und einem 16 - 32 %-igen Anstieg des C_{max}-Wertes von Docetaxel. Vorsicht ist geboten, wenn Sorafenib gleichzeitig mit Docetaxel angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Kombination mit anderen Wirkstoffen

Neomycin
Die gleichzeitige Anwendung von Neomycin, einem nicht-systemischen antimikrobiellen Wirkstoff, der zur Eradikation der gastrointestinalen Flora eingesetzt wird, beeinträchtigt den enterohepatischen Kreislauf von Sorafenib (siehe Abschnitt 5.2, Metabolismus und Elimination), was zu einer verminderten Sorafenib-Exposition führt. Bei Probanden, die über 5 Tage mit Neomycin behandelt wurden, verminderte sich die durchschnittliche Exposition mit Sorafenib um 54 %. Die Effekte anderer Antibiotika wurden nicht untersucht, hängen aber voraussichtlich von ihrer Wirkung auf Mikroorganismen mit Glukuronidase-Aktivität ab.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Sorafenib bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität einschließlich Missbildungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). In Ratten konnte nachgewiesen werden, dass Sorafenib und seine Metabolite plazentagängig sind und dass Sorafenib sich voraussichtlich schädlich auf den Fetus auswirkt. Sorafenib darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, außer dies ist eindeutig erforderlich. In diesem Fall muss eine sorgfältige Abwägung des Nutzens für die Mutter und des Risikos für den Fetus erfolgen.
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sorafenib beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Bei Tieren wurden Sorafenib und/oder seine Metabolite in die Milch ausgeschieden. Da Sorafenib Wachstum und Entwicklung von Säuglingen schädigen könnte (siehe Abschnitt 5.3), dürfen Frauen während der Sorafenib-Behandlung nicht stillen.

Fertilität

Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien lassen weiter darauf schließen, dass Sorafenib die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Sorafenib die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Die wichtigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Myokardinfarkt/myokardiale Ischämie, gastrointestinale Perforation, Arzneimittel-induzierte Hepatitis, Hämorrhagie und Hypertonie/hypertensive Krise.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Durchfall, Müdigkeit, Alopezie, Infektion, Hand-Fuß-Hautreaktion (entspricht dem palmar-plantaren Erythrodysästhesie-Syndrom in MedDRA) und Hautausschlag.

Nebenwirkungen, die in mehreren klinischen Studien oder durch Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden, sind nach Systemorganklasse (in MedDRA) und Häufigkeit unten in Tabelle 1 aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Alle Nebenwirkungen, die bei Patienten in mehreren klinischen Studien oder durch Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion	Follikulitis			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphopenie	Leukopenie Neutropenie Anämie Thrombozytopenie			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen (inkl. Hautreaktionen und Urtikaria) Anaphylaktische Reaktion	Angioödem	
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose	Hyperthyreose		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit Hypophosphatämie	Hypokalzämie Hypokaliämie Hyponatriämie Hypoglykämie	Dehydrierung		Tumorlysesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen		Depression			
Erkrankungen des Nervensystems		periphere sensorische Neuropathie Dysgeusie	reversible posteriore Leukoenzephalopathie*		Enzephalopathie°
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus			

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz* myokardiale Ischämie und Myokardinfarkt*		QT-Verlängerung	
Gefäßerkrankungen	Blutungen (inkl. Magen-Darm-*, Atemwegs-* und Hirnblutungen*) Hypertonie	Hitzegefühl	hypertensive Krise*		Aneurysmen und Arteriendissektionen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Rhinorrhoe Dysphonie	interstitielle Lungenerkrankungsähnliche Ereignisse* (Pneumonitis, Strahlen-Pneumonitis, akute Atemnot usw.)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall Übelkeit Erbrechen Verstopfung	Stomatitis (inkl. Mundtrockenheit und Glossodynie) Dyspepsie Dysphagie gastroösophagealer Reflux	Pankreatitis Gastritis Gastrointestinale Perforationen*		
Leber- und Gallenerkrankungen			Bilirubinanstieg und Gelbsucht, Cholezystitis, Cholangitis	Arzneimittelinduzierte Hepatitis*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	trockene Haut Hautausschlag Alopezie Hand-Fuß-Hautreaktion** Erythem Pruritus	Keratoakanthom/ Plattenepithelkarzinom der Haut exfoliative Dermatitis Akne Hautabschuppung Hyperkeratose	Ekzem Erythema multiforme	Recall-Strahlendermatitis Stevens-Johnson-Syndrom leukozytoklastische Vaskulitis toxische epidermale Nekrolyse*	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Myalgie Muskelspasmen		Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen Proteinurie		Nephrotisches Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektile Dysfunktion	Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue Schmerzen (inkl. Schmerzen im Mund, im Abdomen, Knochen-, Tumor- und Kopfschmerzen) Fieber	Asthenie grippeartige Erkrankung Schleimhautentzündung			
Untersuchungen	Gewichtsabnahme erhöhte Amylase-Werte erhöhte Lipase-Werte	Vorübergehender Anstieg der Transaminasen	Vorübergehender Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut INR anormal Prothrombinspiegel anormal		

* Die Nebenwirkungen können lebensbedrohlich sein oder einen tödlichen Ausgang haben. Solche Ereignisse treten entweder gelegentlich oder seltener als gelegentlich auf.

** Hand-Fuß-Hautreaktion entspricht dem palmar-plantaren Erythrodysästhesie-Syndrom in MedDRA.
° Fälle wurden nach Marktzulassung beobachtet.

Weitere Informationen zu ausgewählten Nebenwirkungen

Herzinsuffizienz
In Firmen-gesponserten klinischen Studien wurde bei 1,9 % der Patienten, die mit Sorafenib behandelt wurden (N = 2276), Herzinsuffizienz als Nebenwirkung beobachtet. In der Studie 12213 (RCC) wurden mit Herzinsuffizienz übereinstimmende Nebenwirkungen bei 1,7 % von denen, die mit Sorafenib behandelt wurden, und bei 0,7 %, die Placebo erhielten, berichtet. In der Studie 100554 (HCC) wurden bei 0,99 % von denen, die mit Sorafenib behandelt wurden, und bei 1,1 %, die Placebo erhielten, diese Ereignisse berichtet.

Zusätzliche Informationen zu speziellen Patientengruppen
In klinischen Studien traten bestimmte unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Hand-Fuß-Hautreaktion, Durchfall, Alopezie, Gewichtsabnahme, Hypertonie, Hypokalzämie und Keratoakanthom/ Plattenepithelkarzinom der Haut bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom wesentlich häufiger auf als bei Patienten in den Studien zum Nierenzell- oder Leberzellkarzinom.

Anormale Laborwerte bei Patienten mit HCC (Studie 3) und RCC (Studie 1)

Erhöhte Lipase- und Amylase-Werte wurden sehr häufig berichtet. Erhöhte Lipase-Werte CTCAE Grad 3 oder 4 traten bei 11 % bzw. 9 % der Patienten in der Sorafenib-Gruppe in Studie 1 (RCC) bzw. Studie 3 (HCC) verglichen mit 7 % bzw. 9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Erhöhte Amylase-Werte CTCAE Grad 3 oder 4 wurden bei 1 % bzw. 2 % der Patienten in der Sorafenib-Gruppe in Studie 1 bzw. Studie 3 verglichen mit 3 % der Patienten in jeder Placebo-Gruppe berichtet. Eine klinisch manifeste Pankreatitis wurde bei 2 von 451 Sorafenib-behandelten Patienten (CTCAE Grad 4) in Studie 1, bei 1 von 297 Sorafenib-behandelten Patienten (CTCAE Grad 2) in Studie 3 und bei 1 von 451 Patienten (CTCAE Grad 2) in der Placebo-Gruppe in Studie 1 berichtet.

Hypophosphatämie war ein sehr häufiger Laborbefund, der bei 45 % bzw. 35 % der Sorafenib-behandelten Patienten verglichen mit 12 % bzw. 11 % der Placebo-Patienten in Studie 1 bzw. Studie 3 beobachtet wurde. Eine Hypophosphatämie CTCAE Grad 3 (1 - 2 mg/dl) trat in Studie 1 bei 13 % der Sorafenib-behandelten Patienten und 3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und in Studie 3 bei 11 % der Sorafenib-behandelten Patienten und 2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Fälle von Hypophosphatämie CTCAE Grad 4 (< 1 mg/dl) wurden in Studie 1 weder bei Sorafenib- noch bei Placebo-Patienten und in Studie 3 in einem Fall in der Placebo-Gruppe berichtet. Die Ätiologie der mit Sorafenib assoziierten Hypophosphatämie ist nicht bekannt.

CTCAE Grad 3 oder 4 Laborwertanomalien, die in ≥ 5 % der Sorafenib-behandelten Patienten auftraten, schlossen Lymphopenie und Neutropenie ein.

Hypokalzämie wurde bei 12 % bzw. 26,5 % der Sorafenib-behandelten Patienten berichtet im Vergleich zu 7,5 % bzw. 14,8 % der Placebo-Patienten in Studie 1 bzw. Studie 3. Die meisten Fälle von Hypokalzämie waren schwach ausgeprägt (CTCAE Grad 1 und 2). Eine Hypokalzämie nach CTCAE Grad 3 (6,0 - 7,0 mg/dL) trat in den Studien 1 und 3 jeweils bei 1,1 % bzw. 1,8 % der Sorafenib-behandelten Patienten und bei 0,2 % bzw. 1,1 % der Patienten in der Placebogruppe auf, und eine Hypokalzämie nach CTCAE Grad 4 (< 6,0 mg/dL) trat jeweils bei 1,1 % bzw. 0,4 % der Sorafenib-behandelten Patienten und bei 0,5 % bzw. 0 % der Patienten in der Placebogruppe auf. Die Ätiologie der mit Sorafenib in Zusammenhang stehenden Hypokalzämie ist nicht bekannt.

In den Studien 1 und 3 wurden bei 5,4 % bzw. 9,5 % der Sorafenib-behandelten Patienten verminderte Kaliumspiegel beobachtet, verglichen mit 0,7 % bzw. 5,9 % der Placebo-Patienten. Die meisten Fälle einer Hypokaliämie waren schwach ausgeprägt (CTCAE Grad 1). In diesen Studien trat eine Hypokaliämie nach CTCAE Grad 3 bei 1,1 % bzw. 0,4 % der Sorafenib-behandelten Patienten und 0,2 % bzw. 0,7 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Es gab keine Berichte einer Hypokaliämie nach CTCAE Grad 4.

Anormale Laborwerte bei Patienten mit DTC (Studie 5)

Hypokalzämie wurde bei 35,7 % der Sorafenib-behandelten Patienten berichtet im Vergleich zu 11,0 % der Placebo-Patienten. Die meisten Fälle von Hypokalzämie waren schwach ausgeprägt. Eine Hypokalzämie nach CTCAE Grad 3 trat bei 6,8 % der Sorafenib-behandelten Patienten und bei 1,9 % der Patienten in der Placebogruppe auf, und eine Hypokalzämie nach CTCAE Grad 4 trat bei 3,4 % der Sorafenib-behandelten Patienten und bei 1,0 % der Patienten in der Placebogruppe auf.

Andere in der Studie 5 beobachtete klinisch relevante anomale Laborwerte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Unter der Therapie beobachtete Abweichungen von Laborwerten, die bei Patienten mit DTC in der Doppelblindphase (Studie 5) berichtet wurden

Labor-Parameter (in % der untersuchten Proben)	Sorafenib n = 207			Placebo n = 209		
	Alle Grade*	Grad 3*	Grad 4*	Alle Grade*	Grad 3*	Grad 4*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Anämie	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Thrombozytopenie	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenie	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Lymphopenie	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Hypokaliämie	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hypophosphatämie**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Leber- und Gallenerkrankungen						
Bilirubin erhöht	8,7	0	0	4,8	0	0
ALT erhöht	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
AST erhöht	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Untersuchungen						
Amylase erhöht	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Lipase erhöht	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (CTCAE), Version 3.0
** Die Ätiologie der mit Sorafenib assoziierten Hypophosphatämie ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut fur Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Gegenmaßnahme für eine Überdosierung von Sorafenib. Die höchste Sorafenib-Dosis, die klinisch untersucht wurde, ist 800 mg 2-mal täglich. Die unerwünschten Ereignisse, die bei dieser Dosierung beobachtet wurden, waren hauptsächlich Durchfall und dermatologische Ereignisse. Im Falle einer vermuteten Überdosierung sollte die Sorafenib-Behandlung unterbrochen und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, soweit notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX02

Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der *in vitro* und *in vivo* sowohl anti-proliferative als auch anti-angiogene Eigenschaften zeigte.

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Sorafenib ist ein Multi-Kinase-Inhibitor, der *in vitro* die Proliferation von Tumorzellen vermindert. In athymischen Mäusen hemmt Sorafenib das Tumorwachstum eines breiten Spektrums von humanen Tumor-Xenotransplantaten, begleitet von einer Reduktion der Tumor-Angiogenese. Sorafenib hemmt die Aktivität von vorhandenen Targets in der Tumorzelle (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT und FLT-3) und in der Tumor-Gefäßversorgung (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR-β). RAF-Kinasen sind Serin/Threonin-Kinasen, während c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 und PDGFR-β Rezeptor-Tyrosin-Kinasen sind.

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib wurde bei Patienten mit Leberzellkarzinom (HCC), bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom (DTC) untersucht.

Leberzellkarzinom

Studie 3 (Studie 100554) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei 602 Patienten mit Leberzellkarzinom. Demographische Daten und Baseline-Charakteristika der Erkrankung waren in der Sorafenib- und der Placebo-Gruppe vergleichbar hinsichtlich 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 %) und BCLC-Stadium (Stadium B: 18.1 % vs. 16.8 %; Stadium C: 81.6 % vs. 83.2 %; Stadium D: < 1 % vs. 0 %).

Die Studie wurde beendet, nachdem eine geplante Interimsanalyse zum Gesamt-Überleben die zuvor festgelegte Grenze zum Nachweis der Wirksamkeit überschritten hatte. Diese Analyse zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit für Sorafenib gegenüber Placebo für das Gesamt-Überleben (HR = 0,69; p = 0.00058, siehe Tabelle 3).

Es liegen nur eingeschränkte Daten zu Patienten mit Child-Pugh-B-Leberfunktionsstörung aus dieser Studie vor, und nur ein Patient mit Child-Pugh C war eingeschlossen.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse aus Studie 3 (Studie 100554) beim Leberzellkarzinom

Wirksamkeitsparameter	Sorafenib (N = 299)	Placebo (N = 303)	P-Wert	HR (95 % KI)
Gesamt-Überleben (OS) [median, Wochen (95 % KI)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) [median, Wochen (95 % KI)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio (Sorafenib gegenüber Placebo)
*Statistisch signifikant, da der p-Wert unter dem zuvor festgelegten O'Brien Fleming Grenzwert für die Beendigung der Wirksamkeitsprüfung von 0,0077 lag
**unabhängige radiologische Beurteilung

Eine zweite internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (Studie 4, 11849) untersuchte den klinischen Nutzen von Sorafenib bei 226 Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom. Diese Studie, die in China, Korea und Taiwan durchgeführt wurde, bestätigte die Ergebnisse aus Studie 3 hinsichtlich des positiven Nutzen-Risiko-Profils von Sorafenib (HR (OS) = 0,68; p = 0,01414).

In den zuvor festgelegten Stratifizierungsfaktoren (ECOG-Status, mit oder ohne makroskopische vaskuläre Invasion und/oder extrahepatischer Tumorausbreitung) der beiden Studien 3 und 4 war die HR für Sorafenib durchweg günstiger als für Placebo. Explorative Subgruppenanalysen deuteten darauf hin, dass Patienten mit Fernmetastasen bei Behandlungsbeginn einen weniger ausgeprägten Behandlungseffekt erzielen.

Nierenzellkarzinom

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib bei der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) wurden in zwei klinischen Studien untersucht:

Studie 1 (Studie 11213) war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei 903 Patienten. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Klarzell-Nierenkarzinom und niedrigem bzw. mittlerem Risiko nach MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Die primären Endpunkte waren das Gesamt-Überleben und das progressionsfreie Überleben (PFS).
Etwa die Hälfte der Patienten wies einen ECOG-Performance-Status von 0 auf, und die Hälfte der Patienten war in der MSKCC-Prognose-Kategorie "niedriges Risiko".
PFS wurde durch eine verblindete, unabhängige radiologische Beurteilung unter Verwendung der RECIST-Kriterien ausgewertet. Die PFS-Analyse wurde bei Vorliegen von 342 Ereignissen bei 769 Patienten durchgeführt. Das mediane PFS war 167 Tage für Patienten, die randomisiert Sorafenib erhielten, verglichen mit 84 Tagen für Placebo-Patienten (HR = 0,44; 95 % Konfidenzintervall: 0,35 - 0,55; p < 0,000001). Alter, MSKCC-Prognose-Kategorie, ECOG-Performance-Status und vorherige Therapie beeinflussten das Ausmaß des Behandlungserfolgs nicht.

Eine Interimsanalyse (zweite Interimsanalyse) zum Gesamt-Überleben wurde bei Vorliegen von 367 Todesfällen bei 903 Patienten durchgeführt. Der nominale Alpha-Wert dieser Analyse betrug 0,0094. Das mediane Überleben war 19,3 Monate für Patienten, die randomisiert Sorafenib erhielten, verglichen mit 15,9 Monaten für Placebo-Patienten (HR = 0,77; 95 % Konfidenzintervall: 0,63 - 0,95; p = 0,015). Zum Zeitpunkt dieser Analyse waren etwa 200 Patienten aus der Placebo-Gruppe zu Sorafenib übergewechselt.

Studie 2 war eine Phase-II-Studie (so genanntes "Discontinuation" Design) bei Patienten mit metastasierten bösartigen Tumoren, einschließlich Nierenzellkarzinom. Patienten mit einer stabilen Erkrankung unter Sorafenib-Therapie wurden entweder zu Placebo randomisiert oder setzten die Sorafenib-Therapie fort. Das progressionsfreie Überleben der Patienten mit Nierenzellkarzinom war signifikant länger in der Sorafenib-Gruppe (163 Tage) als in der Placebo-Gruppe (41 Tage) (p = 0,0001, HR = 0,29).

Differenziertes Schilddrüsenkarzinom (DTC)

Studie 5 (Studie 14295) war eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei 417 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem DTC, welches gegenüber radioaktivem Jod refraktär ist. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), welches durch eine verblindete, unabhängige radiologische Beurteilung unter Verwendung der RECIST-Kriterien ausgewertet wurde. Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben (OS), Tumoransprechrate und Dauer des Ansprechens. Nach einer Progression durften die Patienten Sorafenib unverblindet erhalten.
Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn es bei ihnen innerhalb von 14 Monaten vor Aufnahme in die Studie zu einer Progression kam und sie ein DTC hatten, welches gegenüber radioaktivem Jod (RAI) refraktär war. Ein gegenüber RAI refraktäres DTC wurde definiert als Läsion ohne Jodaufnahme auf einem RAI-Scan, die Verabreichung von insgesamt ≥ 22,2 GBq RAI oder das Auftreten einer Progression nach einer RAI-Behandlung innerhalb von 16 Monaten vor Aufnahme in die Studie oder nach zwei RAI-Behandlungen innerhalb eines Zeitraums von 16 Monaten.

Demographie und Patienten-Charakteristika bei Behandlungsbeginn waren bei beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Metastasen lagen bei 86 % der Patienten in den Lungen, bei 51 % in den Lymphknoten und bei 27 % in den Knochen vor. Die median verabreichte Gesamtaktivität von radioaktivem Jod vor der Aufnahme in die Studie lag bei etwa 14,8 GBq. Die Mehrheit der Patienten hatte ein papilläres Karzinom (56,8 %), gefolgt von follikulärem (25,4 %) und schlecht differenziertem Karzinom (9,6 %).

Die mediane PFS-Zeit betrug 10,8 Monate in der Sorafenib-Gruppe, im Vergleich zu 5,8 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR = 0,587; 95 % Konfidenzintervall (KI): 0,454; 0,758; einseitiger p < 0,0001).
Die Wirkung von Sorafenib auf das PFS war gleichbleibend, unabhängig von geografischer Region, Alter über oder unter 60 Jahren, Geschlecht, histologischem Subtyp und Anwesenheit oder Abwesenheit von Knochenmetastasen.

In einer Gesamtüberlebensanalyse, die 9 Monate nach dem Stichtag der Datenerfassung für die finale PFS-Analyse durchgeführt wurde, gab es beim Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR 0,884; 95 % KI: 0,633; 1,236, einseitiger p-Wert von 0,236). Das mediane OS wurde im Sorafenib-Arm nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 36,5 Monaten. 157 Patienten (75 %), die randomisiert der Placebo-Gruppe und 61 Patienten (30 %), die randomisiert der Sorafenib-Gruppe zugeteilt worden waren, erhielten unverblindet Sorafenib.

Die mediane Therapiedauer in der Doppelblindphase betrug 46 Wochen (Bereich 0,3-135) bei Patienten, die Sorafenib erhielten, und 28 Wochen (Bereich 1,7-132) bei Patienten, die Placebo erhielten.

Ein vollständiges Ansprechen (CR) nach RECIST wurde nicht beobachtet. Die Gesamtansprechrate (CR + teilweises Ansprechen (PR)) je unabhängiger radiologischer Untersuchung war in der Sorafenib-Gruppe (24 Patienten, 12,2 %) höher als in der Placebo-Gruppe (1 Patient, 0,5 %), einseitiger p <0,0001. Die mediane Ansprechdauer betrug 309 Tage (95 % KI: 226, 505 Tage) bei mit Sorafenib behandelten Patienten, bei denen es zu einem PR kam.

Eine post-hoc-Subgruppenanalyse basierend auf der maximalen Tumorgröße zeigte einen Behandlungseffekt für das PFS bei Patienten mit einer maximalen Tumorgröße von 1,5 cm oder größer (HR 0,54 (95 % KI: 0,41-0,71)) zugunsten von Sorafenib gegenüber Placebo, während ein numerisch geringerer Effekt für Patienten mit einer maximalen Tumorgröße von weniger als 1,5 cm (HR 0,87 (95 % KI: 0,40-1,89)) berichtet wurde.

Eine post-hoc-Subgruppenanalyse basierend auf den Symptomen eines Schilddrüsenkarzinoms bei Behandlungsbeginn zeigte einen Behandlungseffekt für das PFS zugunsten von Sorafenib gegenüber Placebo sowohl für symptomatische als auch asymptomatische Patienten. Die HR für das PFS war 0,39 (95 % KI: 0,21-0,72) bei Patienten mit Symptomen zu Behandlungsbeginn und 0,60 (95 % KI: 0,45-0,81) bei Patienten ohne Symptome zu Behandlungsbeginn.

QT-Intervall-Verlängerung

In einer klinischen Pharmakologie-Studie wurden QT/QTc-Messungen bei 31 Patienten vor Behandlungsbeginn und nach der Behandlung durchgeführt. Nach einem 28-tägigen Behandlungszyklus, zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration von Sorafenib, war im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Behandlung mit dem Placebo der QTcB-Wert um 4 ± 19 ms und der QTcF-Wert um 9 ± 18 ms verlängert. Kein Patient wies einen QTcB- oder QTcF-Wert > 500 ms während der EKG-Kontrolle nach Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen, bei Nieren- und Nierenbeckenkarzinomen (ausgenommen Nephroblastome, Nephroblastomatosen, Klarzellsarkome, mesoblastische Nephrome, renal medulläre Karzinome und rhabdoide Tumoren der Niere) sowie bei Leber- und intrahepatischen Gallengangskarzinomen (ausgenommen Hepatoblastome) und differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 zu Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach Gabe von Sorafenib-Tabletten beträgt die mittlere relative Bioverfügbarkeit 38 - 49 % im Vergleich zu einer oralen Lösung. Die absolute Bioverfügbarkeit ist nicht bekannt. Nach oraler Gabe werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Sorafenib nach etwa 3 Stunden erreicht. Bei Gabe zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit verringert sich die Absorption von Sorafenib um 30 % gegenüber der Einnahme im nüchternen Zustand.
Die Durchschnittswerte für C_{max} und AUC stiegen weniger als proportional an bei Dosierungen, die über 400 mg 2-mal täglich hinausgingen. Die *in-vitro*-Bindungsrate von Sorafenib an humane Plasmaproteine beträgt 99,5 %.
Eine Mehrfachdosierung von Sorafenib über 7 Tage führte zu einer 2,5- bis 7-fachen Akkumulation im Vergleich zur Gabe einer Einzeldosis. Steady-State-Plasmakonzentrationen von Sorafenib werden innerhalb von 7 Tagen erreicht, mit einem "peak to trough"-Verhältnis der durchschnittlichen Konzentrationen von weniger als 2.

Die Steady-State-Konzentrationen von Sorafenib nach Dosierungen von 400 mg zweimal täglich wurden bei Patienten mit DTC, RCC und HCC untersucht. Die höchste mittlere Konzentration wurde bei Patienten mit DTC beobachtet (ungefähr doppelt so hoch wie bei Patienten mit RCC und HCC), wobei die Variabilität bei allen Tumorarten hoch war. Der Grund für den Konzentrationsanstieg bei Patienten mit DTC ist nicht bekannt.

Biotransformation und Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit für Sorafenib liegt bei etwa 25 - 48 Stunden. Sorafenib wird primär in der Leber metabolisiert, und zwar sowohl durch oxidativen Abbau über CYP3A4 wie auch durch UGT1A9-vermittelte Glukuronidierung. Sorafenib-Konjugate können im Gastrointestinaltrakt durch bakterielle Glukuronidase-Aktivität gespalten werden, was die Reabsorption des unkonjugierten Wirkstoffs ermöglicht. Es wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Neomycin diesen Prozess stört und die mittlere Bioverfügbarkeit von Sorafenib um 54 % vermindert.

Im Steady State sind etwa 70 - 85 % der im Plasma zirkulierenden Sorafenib-Analyte unverändertes Sorafenib. Acht Sorafenib-Metabolite sind identifiziert worden, davon konnten fünf im Plasma nachgewiesen werden. Der Hauptmetabolit von Sorafenib im Plasma, das Pyridin-N-oxid, zeigt *in vitro* eine mit Sorafenib vergleichbare Aktivität. Dieser Metabolit entspricht etwa 9 - 16 % der zirkulierenden Analyte im Steady State.

Nach oraler Gabe einer Lösung mit 100 mg Sorafenib konnten 96 % der Dosis innerhalb von 14 Tagen wieder gefunden werden, 77 % der Dosis wurden in den Fäzes und 19 % der Dosis als glukuronidierte Metabolite im Urin ausgeschieden. Unverändertes Sorafenib, entsprechend 51 % der Dosis, wurde in den Fäzes, nicht aber im Urin, wieder gefunden, was darauf hinweist, dass die biliäre Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs zur Elimination von Sorafenib beitragen kann.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Analysen der demographischen Daten deuten darauf hin, dass zwischen der Pharmakokinetik und dem Alter (bis 65 Jahre), Geschlecht oder Körpergewicht der Patienten keine Beziehung besteht.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Sorafenib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Ethnische Zugehörigkeit

Es gibt keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von kaukasischen und asiatischen Patienten.

Nierenfunktionsstörung

In vier klinischen Phase-I-Studien war die Sorafenib-Exposition im Steady State ähnlich bei Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung verglichen mit der Exposition bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. In einer klinischen Pharmakologie-Studie (Einmalgabe von 400 mg Sorafenib) wurde kein Zusammenhang zwischen der Sorafenib-Exposition und der Nierenfunktion bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder mit einer leichten, mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung beobachtet. Für Dialysepatienten sind keine Daten verfügbar.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzellkarzinom *(HCC)* mit Child-Pugh A oder B (leichter bis mäßiger) Leberfunktionsstörung sind die Expositionswerte vergleichbar und innerhalb der beobachteten Spannweite von Patienten ohne Leberfunktionsstörung. Die Pharmakokinetik (PK) von Sorafenib bei Patienten ohne HCC mit Child-Pugh A und B war vergleichbar zur PK bei gesunden Freiwilligen. Für Patienten mit Child-Pugh C (schwerer) Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Sorafenib wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert, die Exposition könnte daher in dieser Patientenpopulation erhöht sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Sorafenib wurde an Mäusen, Ratten, Hunden und Kaninchen beurteilt.
Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe zeigten Veränderungen (Degenerations- und Regenerationserscheinungen) in verschiedenen Organen bei Expositionen unterhalb der erwarteten klinischen Exposition (basierend auf AUC-Vergleichen).
Nach wiederholter Gabe an junge Hunde in der Wachstumsphase wurden Effekte an Knochen und Zähnen bei Expositionen unterhalb der klinischen Exposition beobachtet. Die Veränderungen bestanden aus einer unregelmäßigen Verdickung der femoralen Wachstumsfuge, einer Verminderung der Knochenmarkszellen in der Umgebung der veränderten femoralen Wachstumsfuge und Veränderungen der Dentinzusammensetzung. Gleichartige Effekte wurden bei adulten Hunden nicht hervorgerufen.

Das Standardprogramm an Genotoxizitätsstudien wurde durchgeführt; positive Ergebnisse wurden in einem *in–vitro*-Säugetierzellen-Testsystem (Chinese Hamster Ovaries) zur Klastogenität erhalten, wo bei metabolischer Aktivierung ein Anstieg an strukturellen Chromosomenaberrationen beobachtet wurde. Sorafenib erwies sich nicht als genotoxisch im Ames-Test oder in einem *in-vivo*-Testsystem (Mouse Micronucleus Assay). Ein Zwischenprodukt der Sorafenib-Synthese, das auch im endgültigen Wirkstoff vorhanden ist (< 0,15 %), ergab einen positiven Befund in einem *in vitro* bakteriellen Mutagenitätstest (Ames-Test). Die in den Genotoxizitätsstudien geprüfte Sorafenib-Charge enthielt 0,34 % PAPE.
In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Mäusen gab es Fälle von Kolonadenokarzinomen in Verbindung mit schwerer Hyperplasie und Entzündung, und in einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten gab es Fälle von Pankreasinselzelladenomen. Die in beiden Karzinogenitätsstudien erzielten systemischen Expositionen lagen unter den klinischen Expositionen beim Menschen bei Einnahme der empfohlenen Dosis. Es wurden nur wenige Fälle beobachtet und die klinische Relevanz dieser Befunde ist unbekannt.

Es wurden keine spezifischen Tierstudien mit Sorafenib durchgeführt, um den Einfluss auf die Fertilität zu untersuchen. Eine unerwünschte Wirkung auf die männliche und weibliche Fertilität kann dennoch erwartet werden, da Tierstudien bei wiederholter Gabe Veränderungen der männlichen und weiblichen Geschlechtsorgane bei Expositionen unterhalb der erwarteten klinischen Exposition (basierend auf dem AUC-Wert) zeigen. Typische Veränderungen bei Ratten waren Zeichen der Degeneration und Retardierung der Hoden, Nebenhoden, Prostata und Samenbläschen. Weibliche Ratten zeigten eine zentrale Nekrose der Gelbkörper (Corpus luteum) und eine Hemmung der Follikelentwicklung in den Ovarien. Hunde wiesen eine tubuläre Degeneration in den Hoden sowie Oligospermie auf.

Sorafenib erwies sich bei Gabe an Ratten und Kaninchen bei Expositionen unterhalb der klinischen Exposition als embryotoxisch und teratogen. Beobachtete Effekte schlossen Gewichtsabnahmen bei Mutter und Fetus, eine erhöhte Anzahl von Resorptionen des Fetus sowie eine Zunahme von äußeren und viszeralen Missbildungen ein.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Sorafenib (als Tosilat) das Potenzial hat, in der Umwelt persistent, bioakkumulierend und toxisch zu sein. Informationen zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt sind im EPAR dieses Arzneimittels zu finden (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Tablettenüberzug:
Hypromellose
Macrogol (3350)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

112 Filmtabletten (4 x 28) in Packungen mit transparenten (PP/Aluminium) Blisterpackungen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein potenzielles Risiko für die Umwelt darstellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/06/342/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Juli 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

04/2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: +49 (0)214-30 513 48
Fax: +49 (0)214-2605 516 03
E-Mail: medical-information@bayer.com

DE/29