

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nexavar 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg sorafenib (ως tosylate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κόκκινο, στρογγυλό, με λοξές άκρες, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά και τον αριθμό “200” στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το Nexavar ενδείκνυται για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρκίνωμα νεφρών

Το Nexavar ενδείκνυται για τη θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία βασισμένη σε άλφα-ιντερφερόνη ή ιντερλευκίνη -2 ή θεωρούνται ακατάλληλοι να λάβουν τέτοια θεραπεία.

Διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς

Το Nexavar ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με προοδευτικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό, διαφοροποιημένο (θηλώδες / θυλακιώδες / κυττάρων Hürthle) καρκίνωμα του θυρεοειδούς, ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Nexavar θα πρέπει να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Nexavar στους ενήλικες είναι 400 mg sorafenib (δύο δισκία των 200 mg) δύο φορές ημερησίως (ισοδύναμα με ολική ημερήσια δόση 800 mg).

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται όσο εξακολουθεί να παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να επισυμβεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

Προσαρμογές δοσολογίας

Η αντιμετώπιση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με sorafenib.

Όταν είναι αναγκαία η μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) και του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (RCC), η δόση του Nexavar θα πρέπει να μειωθεί σε δύο δισκία των 200 mg sorafenib εφάπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Όταν είναι αναγκαία η μείωση της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς (DTC), η δόση του Nexavar θα πρέπει να μειωθεί σε 600 mg sorafenib ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις (δύο δισκία των 200 mg και ένα δισκίο των 200 mg σε απόσταση δώδεκα ωρών).

Εάν είναι απαραίτητη περαιτέρω μείωση της δόσης, το Nexavar μπορεί να μειωθεί σε 400 mg sorafenib ημερησίως σε διαιρεμένες δόσεις (δύο δισκία των 200 mg σε απόσταση δώδεκα ωρών), και εάν είναι απαραίτητο μπορεί να μειωθεί περαιτέρω σε ένα δισκίο των 200 mg εφάπαξ ημερησίως. Μετά τη βελτίωση των μη αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Nexavar μπορεί να αυξηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Nexavar σε παιδιά και εφήβους ηλικίας <18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (ασθενείς άνω των 65 χρόνων).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Συνιστάται η παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών στους ασθενείς με κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με Child Pugh A ή B (ήπια έως μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία. Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με Child Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συστήνεται η χορήγηση του sorafenib χωρίς φαγητό ή με ένα γεύμα χαμηλής ή μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά. Εάν ο ασθενής πρόκειται να λάβει ένα υψηλό σε λιπαρά γεύμα, τα δισκία sorafenib θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται με ένα ποτήρι νερό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δερματολογικές τοξικότητες

Δερματικές αντιδράσεις χεριού ποδιού (παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία) και εξάνθημα αντιπροσωπεύουν τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το sorafenib. Το εξάνθημα και οι δερματικές αντιδράσεις χεριού ποδιού είναι συνήθως CTC (Common Toxicity Criteria) Βαθμός 1 και 2 και γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 εβδομάδων της θεραπείας με το sorafenib. Ο χειρισμός των δερματολογικών τοξικοτήτων μπορεί να περιλαμβάνει τοπικές θεραπείες συμπτωματικής ανακούφισης, προσωρινή διακοπή τη θεραπείας και/ή αναπροσαρμογή της δόσης του sorafenib ή σε σοβαρές ή εμμένουσες καταστάσεις, μόνιμη διακοπή του sorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπέρταση

Μια αυξημένη επίπτωση υπέρτασης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που θεραπεύονται με sorafenib. Η υπέρταση ήταν συνήθως ήπια έως μέτρια, συνέβη νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ήταν δεκτική στο χειρισμό με την κλασική αντιυπερτασική θεραπεία. Η αρτηριακή πίεση του αίματος θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά και να αντιμετωπίζεται, εάν απαιτείται, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική. Σε περιπτώσεις σοβαρής ή εμμένουσας υπέρτασης ή υπερτασικής κρίσης παρά τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής του sorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Nexavar σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

Υπογλυκαιμία

Κατά διάρκεια της θεραπείας με sorafenib έχουν αναφερθεί μειώσεις στη γλυκόζη στο αίμα, οι οποίες σε μερικές περιπτώσεις ήταν κλινικά συμπτωματικές και απαιτούσαν νοσηλεία. Σε περιπτώσεις συμπτωματικής υπογλυκαιμίας, το sorafenib θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα σε διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά ώστε να αξιολογηθεί εάν η δόση του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να προσαρμοστεί.

Αιμορραγία

Μπορεί να υπάρξει ένας αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας μετά τη χορήγηση του sorafenib. Εάν κάποιο αιμορραγικό επεισόδιο καθιστά αναγκαία την ιατρική παρέμβαση, συνιστάται να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο μόνιμης διακοπής του sorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιακή ισχαιμία και/ή έμφραγμα

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή μελέτη (μελέτη 1, βλ. παράγραφο 5.1) η επίπτωση συμβαμάτων καρδιακής ισχαιμίας / εμφράγματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν υψηλότερα στην ομάδα του sorafenib (4,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,4%). Στη μελέτη 3 (βλ. παράγραφο 5.1), η επίπτωση συμβαμάτων καρδιακής ισχαιμίας / εμφράγματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,7% στους ασθενείς που λάμβαναν sorafenib σε σύγκριση με το 1,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ασθενείς με ασταθή στεφανιαία νόσο ή πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου αποκλείστηκαν από αυτές τις μελέτες. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο προσωρινής ή μόνιμης διακοπής του sorafenib σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή ισχαιμία και/ή έμφραγμα (βλ. παράγραφο 4.8).

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Έχει αποδειχθεί ότι το sorafenib επιμηκύνει το διάστημα QT/QTc (βλ. παράγραφο 5.1), το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες. Το sorafenib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν επιμήκυνση του διαστήματος QTc, όπως ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT, ασθενείς υπό θεραπεία με υψηλή αθροιστική δόση anthracycline, ασθενείς που λαμβάνουν ορισμένα αντι-αρρυθμικά φάρμακα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε επιμήκυνση του διαστήματος QT, καθώς επίσης και σε αυτούς που έχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές, όπως υποκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία ή υπομαγνησιαμία. Όταν χρησιμοποιείται το sorafenib σε αυτούς τους ασθενείς, περιοδική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηλεκτροκαρδιογραφήματα και ηλεκτρολύτες (μαγνήσιο, κάλιο, ασβέστιο) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα

Η διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα είναι ένα όχι συχνό σύμβαμα και έχει αναφερθεί σε λιγότερο από 1% των ασθενών που λαμβάνουν sorafenib. Σε κάποιες περιπτώσεις αυτό δεν συσχετίστηκε με έκδηλο ενδοκοιλιακό όγκο. Η θεραπεία με sorafenib θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Περιστατικά TLS, ορισμένα εκ των οποίων ήταν θανατηφόρα, αναφέρθηκαν στο πλαίσιο της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά σε ασθενείς υπό θεραπεία με σοραφενίμπη. Στους παράγοντες κινδύνου για TLS περιλαμβάνονται το υψηλό φορτίο όγκου, η προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ολιγουρία, η αφυδάτωση, η υπόταση και τα όξινα ούρα. Οι εν λόγω ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνουν άμεσα θεραπεία όπως ενδείκνυται κλινικά, ενώ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής ενυδάτωσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με Child Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Αφού το sorafenib απομακρύνεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού, η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Συγχορήγηση με βαρφαρίνη

Ασυνήθη αιμορραγικά επεισόδια ή αυξήσεις της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) έχουν αναφερθεί σε κάποιους που λαμβάνουν βαρφαρίνη ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με sorafenib. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα βαρφαρίνη ή phenprocoumon θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά για μεταβολές στο χρόνο προθρομβίνης, το INR ή κλινικά αιμορραγικά επεισόδια (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την επίδραση του sorafenib στην επούλωση τραυμάτων. Συνιστάται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με sorafenib, για προληπτικούς λόγους, σε ασθενείς που υπόκεινται σε μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις. Η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη αναφορικά με το χρόνο επανέναρξης της θεραπείας μετά από μεγάλη χειρουργική επέμβαση. Επομένως, η απόφαση να ξαναρχίσει η θεραπεία με sorafenib μετά από μια μεγάλη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική αξιολόγηση της επαρκούς επούλωσης του τραύματος.

Ηλικιωμένοι

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή ανάγκη παρακολούθησης της νεφρικής λειτουργίας.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται sorafenib με ουσίες που μεταβολίζονται/απεκκρίνονται κυρίως μέσω των οδών του UGT1A1 (π.χ. irinotecan) ή UGT1A9 (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή όταν το sorafenib συγχωρηγείται με docetaxel (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση της νεομυκίνης ή άλλων αντιβιοτικών, τα οποία προκαλούν μείζονες οικολογικές διαταραχές στη γαστρεντερική μικροχλωρίδα, μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του sorafenib (βλ. παράγραφο 4.5). Ο κίνδυνος μείωσης των συγκεντρώσεων sorafenib στο πλάσμα θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν την έναρξη της θεραπείας με αντιβιοτικά.

Υψηλότερη θνησιμότητα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με επιθηλιακό καρκίνωμα του πνεύμονα που έλαβαν θεραπεία με sorafenib σε συνδυασμό με χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα. Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που παρακολουθούσαν ασθενείς με Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνο του Πνεύμονα, στην υποομάδα των ασθενών με επιθηλιακό καρκίνωμα του πνεύμονα στους οποίους χορηγήθηκε sorafenib ως πρόσθετη θεραπεία στο σχήμα paclitaxel/carboplatin, το HR για την συνολική επιβίωση βρέθηκε να είναι 1,81 (95% CI 1,19, 2,74) και αντίστοιχα ως πρόσθετη θεραπεία στο σχήμα gemcitabine/cisplatin 1,22 (95% CI 0,82, 1,80). Δεν επικράτησε καμία συγκεκριμένη αιτία θανάτου, αλλά παρατηρήθηκαν υψηλότερη συχνότητα αναπνευστικής ανεπάρκειας, αιμορραγίες και λοιμώξεις ως ανεπιθύμητες ενέργειες, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sorafenib ως πρόσθετη θεραπεία σε χημειοθεραπείες με βάση την πλατίνα.

Προειδοποιήσεις ειδικές για τη νόσο

Διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC)

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γιατροί συνιστάται να αξιολογούν την πρόγνωση στον εκάστοτε ασθενή λαμβάνοντας υπόψη το μέγιστο μέγεθος της βλάβης (βλ. παράγραφο 5.1), τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο (βλ. παράγραφο 5.1) και το ρυθμό εξέλιξης.

Η αντιμετώπιση των ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου μπορεί να απαιτεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης της θεραπείας με sorafenib. Στη μελέτη 5 (βλ. παράγραφο 5.1), 37% των ατόμων είχαν διακοπή της δόσης και 35% είχαν μείωση της δόσης ήδη στον κύκλο 1 της θεραπείας με sorafenib.

Οι μειώσεις της δόσης ήταν μόνο μερικώς επιτυχείς στην ανακούφιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Ως εκ τούτου, συνιστώνται επαναλαμβανόμενες αξιολογήσεις του οφέλους και του κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη την αντικαρκινική δραστηριότητα και την ανεκτικότητα.

Αιμορραγία στο DTC

Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου αιμορραγίας, η τραχειακή, βρογχική και οισοφαγική διήθηση θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με εντοπισμένη θεραπεία πριν από τη χορήγηση του sorafenib σε ασθενείς με DTC.

Υπασβεσταιμία στο DTC

Κατά τη χρήση του sorafenib σε ασθενείς με DTC, συνιστάται στενή παρακολούθηση του επιπέδου του ασβεστίου στο αίμα. Στις κλινικές δοκιμές, η υπασβεσταιμία ήταν πιο συχνή και πιο σοβαρή σε ασθενείς με DTC, ιδίως με ιστορικό υποπαραθυρεοειδισμού, σε σύγκριση με ασθενείς με καρκίνωμα νεφρών ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Υπασβεσταιμία βαθμού 3 και 4 εμφανίστηκε στο 6,8% και στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib με DTC (βλ. παράγραφο 4.8). Η σοβαρή υπασβεσταιμία θα πρέπει να διορθώνεται προκειμένου να προλαμβάνονται επιπλοκές όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT ή torsade de pointes (βλ. παράγραφο για την επιμήκυνση QT).

Καταστολή της TSH στο DTC

Στη μελέτη 5 (βλ. παράγραφο 5.1), παρατηρήθηκαν αυξήσεις των επιπέδων της TSH πάνω από 0,5 mU/l σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sorafenib. Κατά τη χρήση του sorafenib σε ασθενείς με DTC, απαιτείται στενή παρακολούθηση του επιπέδου της TSH.

Καρκίνωμα νεφρών

Ασθενείς υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με την προγνωστική ομάδα MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), δεν συμπεριλήφθηκαν στην κλινική μελέτη φάσης III για καρκίνωμα νεφρών (βλ. μελέτη 1 στην παράγραφο 5.1), και δεν έχει αξιολογηθεί η αναλογία οφέλους-κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς.

Πληροφορίες σχετικά με τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά “χωρίς νάτριο”.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων

Χορήγηση ριφαμπικίνης για 5 ημέρες πριν τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσεως sorafenib επέφερε κατά μέσο όρο 37% μείωση της AUC του sorafenib. Άλλοι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 και/ή της γλυκουρονιδίωσης (π.χ. *Hypericum perforatum* επίσης γνωστό ως St. John's wort, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και δεξαμεθαζόνη) μπορούν επίσης να αυξήσουν το μεταβολισμό του sorafenib και επομένως να μειώσουν τις συγκεντρώσεις του sorafenib.

Αναστολείς CYP3A4

Η κετοконаζόλη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 που χορηγήθηκε εφάπαξ ημερησίως για 7 ημέρες σε υγιείς άντρες εθελοντές, δεν επηρέασε τη μέση AUC μίας εφάπαξ δόσης 50 mg του sorafenib. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις του sorafenib με τους αναστολείς CYP3A4 είναι απίθανες.

Υποστρώματα CYP2B6, CYP 2C8 και CYP2C9

Το sorafenib ανέστειλε *in vitro* τα CYP2B6, CYP2C8 και CYP2C9 με παρόμοια δραστικότητα. Ωστόσο, σε κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες, ταυτόχρονη χορήγηση του sorafenib 400 mg δύο φορές ημερησίως με cyclophosphamide, έναν αναστολέα του CYP2B6 ή paclitaxel, έναν αναστολέα του CYP2C8, δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντική αναστολή. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το sorafenib, στη συνιστώμενη δόση των 400 mg δύο φορές ημερησίως, μπορεί να μην είναι ένας *in vivo* αναστολέας του CYP2B6 ή του CYP2C8. Επιπρόσθετα, ταυτόχρονη θεραπεία με sorafenib και warfarin, ένα υπόστρωμα του CYP2C9, δεν είχε ως αποτέλεσμα μεταβολές στο μέσο PT-INR σε σύγκριση με το placebo. Συνεπώς, και ο κίνδυνος για κλινικά σχετική *in vivo* αναστολή του CYP2C9 από το sorafenib μπορεί να αναμένεται να είναι χαμηλός. Ωστόσο, θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά το INR σε ασθενείς που λαμβάνουν warfarin ή phenprocoumon (βλ. παράγραφο 4.4).

Υποστρώματα CYP3A4, CYP2D6 και CYP2C19

Ταυτόχρονη χορήγηση του sorafenib με midazolam, dextromethorphan ή ομεπραζόλη, τα οποία είναι υποστρώματα των κυτοχρωμάτων CYP3A4, CYP2D6 και CYP2C19, αντίστοιχα, δεν επηρέασε την έκθεση αυτών των παραγόντων. Αυτό υποδεικνύει ότι το sorafenib δεν είναι ούτε αναστολέας ούτε επαγωγέας αυτών των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450. Επομένως, κλινικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις του sorafenib με τα υποστρώματα αυτών των ενζύμων είναι απίθανες.

Υποστρώματα UGT1A1 και UGT1A9

Το sorafenib ανέστειλε *in vitro* τη γλυκουρονιδίωση μέσω των UGT1A1 και UGT1A9. Η κλινική συσχέτιση αυτού του ευρήματος δεν είναι γνωστή (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Μελέτες *in vitro* της επαγωγής του ενζύμου CYP

Οι δραστηριότητες των CYP1A2 και CYP3A4 δεν επηρεάστηκαν μετά από αγωγή καλλιιεργειών ανθρώπινων ηπατοκυττάρων με sorafenib, υποδεικνύοντας ότι είναι απίθανο το sorafenib να είναι επαγωγέας των CYP1A2 και CYP3A4.

Υποστρώματα P-gr

Το sorafenib έχει δείξει να αναστέλλει *in vitro* την πρωτεΐνη μεταφορέα της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr). Αυξημένες συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-gr στο πλάσμα, όπως η διγοξίνη, δεν μπορούν να αποκλειστούν με ταυτόχρονη θεραπεία με sorafenib.

Συνδυασμός με άλλους αντι-νεοπλασματικούς παράγοντες

Σε κλινικές μελέτες, το sorafenib χορηγήθηκε με ποικιλία άλλων αντι-νεοπλασματικών παραγόντων στα συνήθη δοσολογικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένων των gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, carboplatin, capecitabine, doxorubicin, irinotecan, docetaxel και cyclophosphamide. Το sorafenib δεν είχε καμία σχετική κλινική επίδραση στη φαρμακοκινητική του gemcitabine, του cisplatin, του carboplatin, του oxaliplatin ή του cyclophosphamide.

Paclitaxel/carboplatin

Χορήγηση του paclitaxel (225 mg/m²) και carboplatin (AUC=6) με sorafenib (≤400 mg δύο φορές ημερησίως), χορηγούμενο με ένα διάλειμμα 3 ημερών στη δοσολογία του sorafenib (δύο μέρες πριν και την ημέρα χορήγησης του paclitaxel/carboplatin), δεν είχε ως αποτέλεσμα σοβαρή επίδραση στη φαρμακοκινητική του paclitaxel.

Συγχορήγηση του paclitaxel (225 mg/m², μία φορά κάθε 3 εβδομάδες) και carboplatin (AUC=6) με sorafenib (400 mg δύο φορές ημερησίως, χωρίς διάλειμμα στη δοσολογία του sorafenib) είχε ως αποτέλεσμα μία αύξηση 47% στην έκθεση του sorafenib, μία αύξηση 29% στην έκθεση του paclitaxel και μία αύξηση 50% στην έκθεση του 6-OH paclitaxel. Η φαρμακοκινητική του carboplatin δεν επηρεάστηκε.

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης όταν συγχορηγούνται το paclitaxel και το carboplatin με το sorafenib με ένα διάλειμμα 3 ημερών στη δοσολογία του sorafenib (δύο μέρες πριν και την ημέρα χορήγησης του paclitaxel/carboplatin). Η κλινική σημασία της αύξησης της έκθεσης του sorafenib και του paclitaxel, με τη συγχορήγηση με sorafenib χωρίς διάλειμμα στη δοσολογία του, είναι άγνωστη.

Capecitabine

Συγχορήγηση του capecitabine (750-1050 mg/m² δύο φορές ημερησίως, Ημέρες 1-14 κάθε 21 ημέρες) και sorafenib (200 ή 400 mg δύο φορές ημερησίως, συνεχής αδιάκοπη χορήγηση) δεν είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μεταβολή στην έκθεση σε sorafenib, αλλά μία αύξηση 15-50% στην έκθεση σε capecitabine και μία αύξηση 0-52% στην έκθεση σε 5-FU. Η κλινική σημασία αυτών των μικρών προς μέτριων αυξήσεων στην έκθεση του capecitabine και του 5-FU, όταν συγχορηγούνται με το sorafenib, είναι άγνωστη.

Doxorubicin/Irinotecan

Ταυτόχρονη θεραπεία με sorafenib είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση 21% στην AUC του doxorubicin. Όταν χορηγήθηκε με irinotecan, του οποίου ο ενεργός μεταβολίτης SN-38 μεταβολίζεται περαιτέρω από την οδό UGT1A1, υπήρχε μία 67-120% αύξηση στην AUC του SN-38 και μία αύξηση 26-42% στην AUC του irinotecan. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.4).

Docetaxel

Όταν συγχορηγήθηκε docetaxel (75 ή 100 mg/m² χορηγήθηκαν εφάπαξ κάθε 21 ημέρες) με sorafenib (200 mg δύο φορές ημερησίως ή 400 mg δύο φορές ημερησίως χορηγήθηκαν στον κύκλο των 21 ημερών από την Ημέρα 2 έως 19 με διακοπή 3 ημερών στη δοσολογία κατά τη χορήγηση του docetaxel) υπήρξε μια 36-80% αύξηση στην AUC του docetaxel και μία 16-32% αύξηση στη C_{max} του docetaxel. Προσοχή συνιστάται όταν το sorafenib συγχορηγείται με docetaxel (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνδυασμός με άλλους παράγοντες

Νεομυκίνη

Συγχορήγηση της νεομυκίνης, ενός μη-συστηματικού αντιμικροβιακού παράγοντα, ο οποίος χρησιμοποιείται για την εξάλειψη της γαστρεντερικής χλωρίδας, παρεμποδίζει την εντεροηπατική ανακύκλωση του sorafenib (βλ. παράγραφο 5.2 Μεταβολισμός και απομάκρυνση) με αποτέλεσμα την μειωμένη έκθεση σε sorafenib. Σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι ήταν υπό θεραπεία με νεομυκίνη για 5 ημέρες, ο μέσος όρος έκθεσης σε sorafenib μειώθηκε κατά 54%. Επίδρασεις άλλων αντιβιοτικών δεν έχουν μελετηθεί, αλλά θα εξαρτώνται πιθανότατα από την ικανότητα τους να παρεμποδίζουν τους μικροοργανισμούς με δράση γλυκουρονιδάσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του sorafenib σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων δυσμορφιών (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε αρουραίους, το sorafenib και οι μεταβολίτες του έδειξαν ότι διαπερνούν τον πλακούντα και το sorafenib αναμένεται να προκαλέσει βλαβερές επιδράσεις στο έμβρυο. Το sorafenib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο, μετά από προσεκτική εκτίμηση για τις ανάγκες της μητέρας και τον κίνδυνο για το έμβρυο.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το sorafenib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Σε ζώα, το sorafenib και/ή οι μεταβολίτες του απεκκρίθηκαν στο γάλα. Λόγω του ότι το sorafenib θα μπορούσε να βλάψει την ανάπτυξη και εξέλιξη του βρέφους (βλ. παράγραφο 5.3), οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια θεραπείας με sorafenib.

Γονιμότητα

Αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν περαιτέρω ότι το sorafenib μπορεί να επηρεάσει την αντρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το sorafenib επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου/ισχαιμία, γαστρεντερική διάτρηση, φαρμακευτική ηπατίτιδα, αιμορραγία και υπέρταση/υπερτασική κρίση.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια, κόπωση, αλωπεκία, λοίμωξη, δερματική αντίδραση χεριού ποδιού (αντιστοιχεί σε σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας κατά MedDRA) και εξάνθημα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής χρήσης, είναι καταχωρημένες παρακάτω στον πίνακα 1, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (κατά MedDRA) και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Μέσα στην κάθε ομάδα συχνότητας, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από ασθενείς σε πολλαπλές κλινικές δοκιμές ή μέσω μετεγκριτικής χρήσης.

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ήλωση	Θυλακίτιδα			
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Λεμφο- πενία	Λευκοπενία Ουδετεροπενία Αναιμία Θρομβοπενία			
Διαταραχές του ανοσο- ποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερ- ευαισθησίας (συμπε- ριλαμβα- νομένων δερματικών αντιδράσεων και κνίδωσης) Αναφυλα- κτική αντίδραση	Αγγειοοίδημα	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυ- ρεοειδισμός	Υπερθυ- ρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Ανορεξία Υποφωσφα- ταιμία	Υπασβε- στιαμία Υποκαλσιμία Υπονατρίαμία Υπογλυκαιμία	Αφυδάτωση		Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές		Κατάθλιψη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Περιφερική αισθητική νευροπάθεια Δυσγευσία	Ανα- στρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφα- λοπάθεια*		Εγκεφαλοπάθεια ^ο
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές			
Καρδιακές διαταραχές		Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια* Ισχαιμία του μυοκαρδίου και έμφραγμα*		Επιμήκυνση του διαστήματος QT	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία (συμπερ. Γαστρε- ντερικής* αναπνευ- στικής οδού* και εγκε- φαλικής αιμορ- ραγίας*) Υπέρταση	Έξαψη	Υπερτασική κρίση		Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί
Διαταραχές του Αναπνευ- στικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Ρινόρροια Δυσφωνία	Συμβάντα που μοιάζουν με τη διάμεση πνευμο- νοπάθεια* (πνευμο- νίτιδα, μετακτινική πνευμονίτιδα , οξεία αναπνευ- στική δυσχέρεια κτλ.)		
Διαταραχές του Γαστρεν- τερικού	Διάρροια Ναυτία Έμετος Δυσκοι- λιότητα	Στοματίτιδα (συμπεριλαμβ ανομένων της ξηροστομίας και γλωσσοδυνίας) Δυσπεψία Δυσφαγία Γαστρο- οισοφαγική παλινδρόμηση	Παγκρεα- τίτιδα Γαστρίτιδα Γαστρεν- τερικές διατρήσεις*		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Αύξηση χολερυθρίνης και ίκτερος Χολο- κυστίτιδα Χολαγ- γείτιδα	Φαρμακευτική ηπατίτιδα*	

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ξηρο- δερμία Εξάνθημα Αλωπεκία Δερματική αντίδραση χεριού ποδιού** Ερύθημα Κνησμός	Κερατο- ακάνθωμα/ καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα Αποφολι- δωτική δερματίτιδα Ακμή Απολέπιση δέρματος Υπερκε- ράτωση	Έκζεμα Πολύμορφο ερύθημα	Αναμνηστική ακτινο- δερματίτιδα Σύνδρομο Stevens- Johnson Λευκοκυτ- ταρολυτική αγγειίτιδα Τοξική επιδερμική νεκρόλυση*	
Διαταραχές του μυο- σκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Μυαλγία μυϊκοί σπασμοί		Ραβδο- μύλωση	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική ανεπάρκεια Πρωτεϊνουρία		Νεφρωσικό σύνδρομο	
Διαταραχές του Αναπαρα- γωγικού συστήματος και του μαστού		Στυτική δυσλειτουργία	Γυναικο- μαστία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση Πόνος (συμπερι- λαμβανο- μένου του στόματος, κοιλίας, οστών, πόνος του όγκου και κεφαλαλγία) Πυρετός	Ασθένεια Γριπώδης συνδρομή Φλεγμονή του βλεννογόνου			

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος μειωμένο Αμυλάση αυξημένη Λιπάση αυξημένη	Παροδική αύξηση στις τρανσαμινάσες	Παροδική αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος INR μη φυσιολογική Επίπεδα προ- θρομβίνης μη φυσιολογικά		

- * Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να έχουν απειλητική για τη ζωή ή θανατηφόρα έκβαση. Αυτά τα συμβάντα είναι είτε όχι συχνά είτε με μικρότερη συχνότητα από όχι συχνά.
- ** Η δερματική αντίδραση χεριού ποδιού αντιστοιχεί στο σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας κατά MedDRA.
- ° Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Επιπρόσθετες πληροφορίες για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

Σε κλινικές μελέτες όπου η εταιρία ήταν χορηγός, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε ως ένα ανεπιθύμητο συμβάν σε 1,9% των ασθενών που βρίσκονταν σε θεραπεία με sorafenib (N=2276). Στη μελέτη 11213 (RCC), ανεπιθύμητα συμβάντα με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκαν σε 1,7% αυτών που βρίσκονταν σε θεραπεία με sorafenib και σε 0,7% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη 100554 (HCC), σε 0,99% αυτών που βρίσκονταν σε θεραπεία με sorafenib και σε 1,1% αυτών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο αναφέρθηκαν αυτά τα συμβάντα.

Πρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Στις κλινικές δοκιμές, ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, όπως δερματική αντίδραση χεριού ποδιού, διάρροια, αλωπεκία, μείωση σωματικού βάρους, υπέρταση, υπασβεστιαμία, και κερατοακάνθωμα / καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα, εμφανίστηκαν σε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς σε σύγκριση με ασθενείς στις μελέτες για καρκίνωμα νεφρών ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές σε ασθενείς με HCC (μελέτη 3) και RCC (μελέτη 1)

Αυξημένη λιπάση και αμυλάση έχουν πολύ συχνά αναφερθεί. CTCAE Grade 3 ή 4 των αυξήσεων λιπάσης εμφανίστηκαν στο 11% και στο 9% των ασθενών στην ομάδα του sorafenib στη μελέτη 1 (καρκίνωμα νεφρών) και στη μελέτη 3 (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 7% και το 9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. CTCAE Grade 3 ή 4 αύξηση της αμυλάσης αναφέρθηκαν στο 1% και στο 2% των ασθενών στην ομάδα του sorafenib στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3 αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 3% των ασθενών στην κάθε ομάδα εικονικού φαρμάκου. Αναφέρθηκε κλινική παγκρεατίτιδα σε 2 από τους 451 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με sorafenib (CTCAE Grade 4) στη μελέτη 1, σε 1 από τους 297 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με sorafenib στη μελέτη 3 (CTCAE Grade 2) και σε 1 από τους 451 ασθενείς (CTCAE Grade 2) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1.

Η υποφωσφαταιμία ήταν ένα πολύ συχνό εργαστηριακό εύρημα που παρατηρήθηκε στο 45% και στο 35% των θεραπευόμενων με sorafenib ασθενών, σε σύγκριση με το 12% και το 11% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3, αντίστοιχα. Υποφωσφαταιμία

CTCAE Grade 3 (1 – 2 mg/dl) στη μελέτη 1 εμφανίστηκε στο 13% των θεραπευόμενων με sorafenib ασθενών και στο 3% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου, στη μελέτη 3 στο 11% των θεραπευόμενων με sorafenib ασθενών και στο 2% των ασθενών του εικονικού φαρμάκου. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υποφωσφαταιμίας CTCAE Βαθμός 4 (<1 mg/dl), τόσο σε ασθενείς του sorafenib όσο και του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1, και 1 περίπτωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 3. Η αιτιολογία συσχέτισης της υποφωσφαταιμίας με το sorafenib δεν είναι γνωστή.

CTCAE Grade 3 ή 4 για μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις εμφανίστηκε σε $\geq 5\%$ των θεραπευόμενων με sorafenib ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας και ουδετεροπενίας.

Υπασβεσταιμία αναφέρθηκε στο 12% και 26,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib σε σύγκριση με 7,5% και 14,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο στη μελέτη 1 και στη μελέτη 3, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αναφορές υπασβεσταιμίας ήταν χαμηλής βαρύτητας (CTCAE Grade 1 και 2). Υπασβεσταιμία CTCAE Grade 3 (6,0 – 7,0 mg/dL) εμφανίστηκε στο 1,1% και 1,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και στο 0,2% και 1,1% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, ενώ υπασβεσταιμία CTCAE Grade 4 (<6,0 mg/dL) εμφανίστηκε στο 1,1% και 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και στο 0,5% και 0% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη μελέτη 1 και 3, αντίστοιχα. Η αιτιολογία της υπασβεσταιμίας που σχετίζεται με το sorafenib δεν είναι γνωστή.

Στις μελέτες 1 και 3, μειωμένο κάλιο παρατηρήθηκε στο 5,4% και 9,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib σε σύγκριση με 0,7% και 5,9% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αναφορές υποκαλιαιμίας ήταν χαμηλής βαρύτητας (CTCAE Grade 1). Στις μελέτες αυτές, η υποκαλιαιμία CTCAE Grade 3 εμφανίστηκε στο 1,1% και 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και στο 0,2% και 0,7% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρξαν αναφορές υποκαλιαιμίας CTCAE Grade 4.

Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές σε ασθενείς με DTC (μελέτη 5)

Υπασβεσταιμία αναφέρθηκε στο 35,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib σε σύγκριση με 11,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αναφορές υπασβεσταιμίας ήταν χαμηλής βαρύτητας. Υπασβεσταιμία CTCAE βαθμού 3 εμφανίστηκε στο 6,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και στο 1,9% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, και υπασβεσταιμία CTCAE βαθμού 4 εμφανίστηκε στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με sorafenib και στο 1,0% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Άλλες κλινικά σημαντικές μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις που παρατηρήθηκαν στη μελέτη 5 παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Εργαστηριακές εξετάσεις μη φυσιολογικές κατά τη διάρκεια της θεραπείας που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με DTC (μελέτη 5), διπλά τυφλή περίοδος

Εργαστηριακή παράμετρος, (σε % των δειγμάτων που διερευνήθηκαν)	Sorafenib N=207			Εικονικό φάρμακο N=209		
	Όλοι οι βαθμοί*	Βαθμός 3*	Βαθμός 4*	Όλοι οι βαθμοί*	Βαθμός 3*	Βαθμός 4*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος						
Αναιμία	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Θρομβοπενία	18,4	0	0	9,6	0	0
Ουδετεροπενία	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Λεμφοπενία	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης						
Υποκαλιαιμία	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Υποφωσφαταιμία**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων						
Χολερρυθρίνη αυξημένη	8,7	0	0	4,8	0	0
ALT αυξημένη	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
AST αυξημένη	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Παρακλινικές εξετάσεις						
Αμυλάση αυξημένη	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Λιπάση αυξημένη	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

* Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες. Ενέργειες (CTCAE), έκδοση 3.0

** Η αιτιολογία συσχέτισης της υποφωσφαταιμίας με το sorafenib δεν είναι γνωστή.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για υπερδοσολογία με sorafenib. Η υψηλότερη δόση του sorafenib που μελετήθηκε κλινικά είναι 800 mg δύο φορές ημερησίως. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτή τη δόση ήταν κυρίως διάρροια και δερματολογικά συμβάντα. Στην περίπτωση ύποπτης υπερδοσολογίας, το sorafenib θα πρέπει να διακοπεί και να αρχίσει υποστηρικτική θεραπεία, όπου είναι απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, Αναστολείς των πρωτεϊνικών κινασών, κωδικός ATC: L01EX02

Το sorafenib είναι ένας αναστολέας πολλαπλών κινασών που έχει δείξει τόσο αντι-πολλαπλασιαστικές όσο και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες in vitro και in vivo.

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το sorafenib είναι ένας αναστολέας πολλαπλών κινασών που μειώνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων *in vitro*. Το sorafenib αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου σε ένα ευρύ φάσμα ανθρώπινων καρκινικών ξενομοσχευμάτων σε ποντίκια χωρίς θύμο αδένες γεγονός που συνοδεύεται από μείωση της αγγειογένεσης του όγκου. Το sorafenib αναστέλλει τη δράση των στόχων που είναι παρόντες σε ένα καρκινικό κύτταρο (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT και FLT-3) και την αγγείωση του όγκου (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β). Οι RAF κινάσες είναι κινάσες σερίνης/θρεονίνης, ενώ οι c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 και PDGFR-β είναι υποδοχείς κινασών τυροσίνης.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η κλινική ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sorafenib έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC), σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα των νεφρών (RCC) και σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC).

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η Μελέτη 3 (μελέτη 100554) ήταν μια Φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 602 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Τα δημογραφικά και τα βασικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν συγκρίσιμα ανάμεσα στην ομάδα του sorafenib και του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά στην κατάσταση ECOG (κατάσταση 0: 54% vs 54%, κατάσταση 1: 38% vs 39%, κατάσταση 2: 8% vs 7%), σταδιοποίηση TNM (στάδιο I: <1% vs <1%, στάδιο II: 10.4% vs 8.3%, στάδιο III: 37.8% vs 43.6%, στάδιο VI: 50.8% vs 46.9%) και σταδιοποίηση BCLC (στάδιο B: 18.1% vs 16.8%, στάδιο C: 81.6 vs 83.2%, στάδιο D: <1% vs 0%).

Η μελέτη σταμάτησε μετά από μία προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση της ολικής επιβίωσης, η οποία διασταυρώθηκε με ένα προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας. Αυτή η ανάλυση ολικής επιβίωσης έδειξε ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα για το sorafenib έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς την ολική επιβίωση (HR:0,69, p=0,00058, βλ. πίνακα 3).

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από αυτή τη μελέτη σε ασθενείς με ηπατική βλάβη τύπου Child-Pugh B και μόνο ένας ασθενής έχει συμπεριληφθεί με Child-Pugh C.

Πίνακας 3: Δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη 3 (μελέτη 100554) στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Παράμετρος δραστηριότητας	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	P-value	HR (95% CI)
Ολική επιβίωση (OS) [διάμεσος, εβδομάδες (95% CI)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Χρόνος εξέλιξης (TTP) [διάμεσος, εβδομάδες (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: Διάστημα αξιοπιστίας, HR= Hazard Ratio: Αναλογία κινδύνου (sorafenib έναντι εικονικού φαρμάκου)

* στατιστικά σημαντικό λόγω του ότι η τιμή p ήταν κάτω από το προκαθορισμένο όριο διακοπής O' Brien Fleming, 0,0077

** ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση

Μία δεύτερη μελέτη Φάσης III, διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (μελέτη 4, 11849) αξιολόγησε το κλινικό όφελος του sorafenib σε 226

ασθενείς με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτή η μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα, στην Κορέα και στην Ταϊβάν επιβεβαίωσε τα ευρήματα της μελέτης 3 σε σχέση με το ευνοϊκό προφίλ οφέλους – κινδύνου του sorafenib (HR (OS): 0,68, $p=0,01414$).

Στην προκαθορισμένη διαστρωμάτωση των παραγόντων (κατάσταση κατά ECOG, παρουσία ή απουσία μακροσκοπικής αγγειακής διήθησης και/ ή εξωηπατικής επέκτασης του όγκου) και στις δύο μελέτες 3 και 4, η HR ήταν σταθερά ευνοϊκότερη για το sorafenib έναντι του εικονικού φαρμάκου. Οι διερευνητικές αναλύσεις των υποομάδων υποδηλώνουν ότι ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη χρονική στιγμή αναφοράς αποκομίζουν ένα λιγότερο καταφανές θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Καρκίνωμα νεφρών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sorafenib στη θεραπεία του προχωρημένου καρκινώματος των νεφρών (RCC) μελετήθηκε σε δύο κλινικές μελέτες:

Η μελέτη 1 (μελέτη 11213) ήταν μία Φάσης III, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε 903 ασθενείς. Μόνο ασθενείς με καρκίνωμα νεφρών εκ διαυγών κυττάρων και χαμηλό και διάμεσο κίνδυνο MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) συμπεριλήφθηκαν. Τα πρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν η ολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς ήταν σε μια κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0, και οι μισοί από τους ασθενείς ήταν στην MSKCC προγνωστική ομάδα χαμηλού κινδύνου.

Ο χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη ακτινολογική τυφλοποιημένη επιτροπή αξιολόγησης χρησιμοποιώντας τα RECIST κριτήρια. Η ανάλυση του χρόνου επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου διενεργήθηκε σε 342 συμβάντα σε 769 ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 167 ημέρες για τους τυχαιοποιημένους με sorafenib ασθενείς σε σύγκριση με τις 84 ημέρες για τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (HR=0,44; 95% CI:0,35-0,55; $p<0,000001$). Η ηλικία, η προγνωστική ομάδα MSKCC, η κατάσταση απόδοσης κατά ECOG και η προηγούμενη θεραπεία δεν επηρέασαν το μέγεθος της επίδρασης της θεραπείας.

Μια ενδιάμεση ανάλυση (δεύτερη ενδιάμεση ανάλυση) για την ολική επιβίωση διενεργήθηκε σε 367 θανάτους σε 903 ασθενείς. Η ονομαστική τιμή άλφα για αυτή την ανάλυση ήταν 0,0094. Η διάμεση επιβίωση ήταν 19,3 μήνες για τους τυχαιοποιημένους με sorafenib ασθενείς σε σύγκριση με τους 15,9 μήνες για τους ασθενείς του εικονικού φαρμάκου (HR=0,77; 95% CI:0,63-0,95; $p=0,015$). Την περίοδο αυτής της ανάλυσης, περίπου 200 ασθενείς μετέβησαν στην ομάδα του sorafenib από αυτή του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη 2 ήταν μια Φάσης II μελέτη απόσυρσης σε ασθενείς με μεταστατικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος νεφρών. Οι ασθενείς με σταθερή πορεία νόσου σε θεραπεία με sorafenib τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ή συνέχισαν τη θεραπεία με sorafenib. Ο χρόνος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με καρκίνωμα νεφρών ήταν σημαντικά μεγαλύτερος στην ομάδα του sorafenib (163 ημέρες) από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (41 ημέρες) ($p=0,0001$, HR=0,29).

Διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (DTC)

Η μελέτη 5 (μελέτη 14295) ήταν μια διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Φάσης III σε 417 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό DTC ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη ακτινολογική τυφλοποιημένη επιτροπή αξιολόγησης χρησιμοποιώντας τα κριτήρια RECIST ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την ολική επιβίωση (OS), το ποσοστό ανταπόκρισης του

όγκου και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Μετά την εξέλιξη, επιτράπηκε στους ασθενείς να λάβουν sorafenib ανοικτής επισημάνσης.

Οι ασθενείς συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη εάν είχαν παρουσιάσει εξέλιξη εντός 14 μηνών ένταξης και είχαν DTC ανθεκτικό στο ραδιενεργό ιώδιο (RAI). Ως DTC ανθεκτικό στο RAI ορίστηκε η παρουσία βλάβης χωρίς πρόσληψη ιωδίου σε μια σάρωση RAI, ή η λήψη σωρευτικού RAI $\geq 22,2$ GBq, ή η εμφάνιση εξέλιξης μετά από θεραπεία RAI εντός 16 μηνών από την ένταξη ή μετά από δύο θεραπείες RAI εντός 16 μηνών ή μία από την άλλη.

Τα δημογραφικά δεδομένα και τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα και για τις δύο ομάδες θεραπείας. Μεταστάσεις ήταν παρούσες στους πνεύμονες στο 86%, στους λεμφαδένες στο 51% και στα οστά στο 27% των ασθενών. Η διάμεση χορηγηθείσα σωρευτική δραστηριότητα ραδιενεργού ιωδίου πριν από την ένταξη ήταν περίπου 14,8 GBq. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν θηλώδες καρκίνωμα (56,8%), ακολουθούμενο από θυλακιώδες (25,4%) και κακώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα (9,6%).

Ο διάμεσος χρόνος PFS ήταν 10,8 μήνες στην ομάδα του sorafenib σε σύγκριση με 5,8 μήνες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. (HR=0,587, 95% διάστημα αξιοπιστίας (CI): 0,454-0,758, μονόπλευρη τιμή $p < 0,0001$).

Η επίδραση του sorafenib στην PFS ήταν σταθερή ανεξάρτητα από τη γεωγραφική περιοχή, την ηλικία άνω ή κάτω των 60 ετών, το φύλο, τον ιστολογικό υπότυπο, και την παρουσία ή την απουσία μετάστασης στα οστά.

Σε μία ανάλυση συνολικής επιβίωσης που πραγματοποιήθηκε 9 μήνες μετά την οριακή τιμή αποκοπής δεδομένων της τελικής ανάλυσης PFS δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση μεταξύ των ομάδων θεραπείας (HR 0,884, 95% CI: 0,633-1,236, μονόπλευρη τιμή $p > 0,236$). Η διάμεση OS δεν επετεύχθη για το σκέλος του sorafenib και ήταν 36,5 για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Εκατόν πενήντα επτά (75%) ασθενείς τυχαιοποιημένοι σε εικονικό φάρμακο και 61 (30%) ασθενείς τυχαιοποιημένοι σε sorafenib έλαβαν ανοικτής επισημάνσης.

Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας στη διπλά τυφλή περίοδο ήταν 46 εβδομάδες (εύρος 0,3-135) για τους ασθενείς που έλαβαν sorafenib και 28 εβδομάδες (εύρος 1,7-132) για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεν παρατηρήθηκε πλήρης ανταπόκριση (CR) κατά RECIST. Το ολικό ποσοστό ανταπόκρισης (CR + μερική ανταπόκριση (PR)) σύμφωνα με την ανεξάρτητη ακτινολογική αξιολόγηση ήταν υψηλότερο στην ομάδα του sorafenib (24 ασθενείς, 12,2%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1 ασθενής, 0,5%), μονόπλευρη τιμή $p < 0,0001$. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 309 ημέρες (95% CI: 226.505 ημέρες) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με sorafenib οι οποίοι εμφάνισαν PR.

Μία *post-hoc* ανάλυση υποομάδων κατά μέγιστο μέγεθος όγκου κατέδειξε επίδραση της θεραπείας για PFS υπέρ του sorafenib έναντι του εικονικού φαρμάκου για ασθενείς με μέγιστο μέγεθος όγκου 1,5 cm ή μεγαλύτερο (HR 0,54 (95% CI: 0,41-0,71)) ενώ αναφέρθηκε μια αριθμητικά χαμηλότερη επίδραση σε ασθενείς με μέγιστο μέγεθος όγκου μικρότερο από 1,5 cm (HR 0,87 (95% CI: 0,40-1,89)).

Μία *post-hoc* ανάλυση υποομάδων με συμπτώματα καρκινώματος του θυρεοειδή στην αρχή της μελέτης κατέδειξε επίδραση της θεραπείας για PFS υπέρ του sorafenib σε έναντι του εικονικού φαρμάκου και για συμπτωματικούς και για ασυμπτωματικούς ασθενείς. Το HR της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη ήταν 0,39 (95% CI: 0,21 – 0,72) για ασθενείς με συμπτώματα στην αρχή της θεραπείας 0,60 (95% CI: 0,45 – 0,81) για ασθενείς χωρίς συμπτώματα στην αρχή της θεραπείας.

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Σε μία κλινική φαρμακολογική μελέτη, οι μετρήσεις QT/QTc καταγράφηκαν σε 31 ασθενείς στην αρχική εκτίμηση (πριν από τη θεραπεία) και μετά τη θεραπεία. Μετά από έναν κύκλο θεραπείας 28 ημερών, την ώρα της μέγιστης συγκέντρωσης του sorafenib, το διάστημα QTcB επιμηκύνθηκε κατά 4 ± 19 msec και το διάστημα QTcF κατά 9 ± 18 msec, σε σύγκριση με τη θεραπεία με placebo σε σχέση με την αρχική εκτίμηση. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε QTcB ή QTcF > 500 msec κατά τη διάρκεια του ECG ελέγχου μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών, σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, στο καρκίνωμα του νεφρού και της νεφρικής πυέλου (εξαιρώντας το νεφροβλάστωμα, τη νεφροβλαστωμάτωση, το διαυγοκυταρρικό σάρκωμα, το μεσοβλαστικό νέφρωμα, το νεφρικό μυελικό καρκίνωμα και το ραβδοειδή όγκο του νεφρού) και στο ηπατικό και το καρκίνωμα των ενδοηπατικών χοληφόρων (εξαιρώντας το ηπατοβλάστωμα) και στο διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Μετά τη χορήγηση των δισκίων sorafenib, η μέση σχετική βιοδιαθεσιμότητα ήταν 38-49%, όταν συγκρίθηκε με το από του στόματος διάλυμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δεν είναι γνωστή. Μετά από του στόματος χορήγηση το sorafenib επιτυγχάνει μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος σε περίπου 3 ώρες. Όταν χορηγήθηκε με υψηλό σε λιπαρά γεύμα, η απορρόφηση του sorafenib μειώθηκε κατά 30%, σε σύγκριση με χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

Η μέση C_{max} και AUC αυξάνονται λιγότερο από αναλογικά με δόσεις πάνω από 400 mg χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως. Η *in vitro* δέσμευση του sorafenib στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι 99,5%.

Πολλαπλές δόσεις του sorafenib για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα μια κατά 2,5- έως 7 φορές συσσώρευση σε σύγκριση με χορήγηση εφάπαξ δόσεων. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση οι συγκεντρώσεις πλάσματος του sorafenib επιτυγχάνονται μέσα σε 7 ημέρες, με αναλογία ανώτερων-χαμηλότερων μέσων συγκεντρώσεων λιγότερο από 2.

Οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης του sorafenib χορηγούμενο στα 400 mg δύο φορές ημερησίως αξιολογήθηκαν σε ασθενείς με DTC, RCC και HCC. Η υψηλότερη μέση συγκέντρωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με DTC (περίπου διπλάσια από εκείνη που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με RCC και HCC), αν και η μεταβλητότητα ήταν υψηλή για όλους τους τύπους όγκου. Ο λόγος για την αυξημένη συγκέντρωση στους ασθενείς με DTC είναι άγνωστος.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής του sorafenib είναι περίπου 25-48 ώρες. Το sorafenib μεταβολίζεται πρωταρχικά στο ήπαρ και υπόκειται σε οξειδωτικό μεταβολισμό δια μέσω του CYP3A4, καθώς και γλυκουρονιδίωση δια μέσω του UGT1A9. Τα σύμπλοκα του sorafenib μπορεί να διαχωριστούν στο γαστρεντερικό σύστημα από τη δράση της βακτηριακής γλυκουρονιδάσης, επιτρέποντας την επαναπορρόφηση του μη συζευγμένης δραστικής ουσίας. Συγχορήγηση της νεομυκίνης έχει δείξει ότι παρεμποδίζει αυτή τη διαδικασία, μειώνοντας τη μέση βιοδιαθεσιμότητα του sorafenib κατά 54%,

Το sorafenib υπολογίζεται ως περίπου το 70-85% των κυκλοφορούντων προσδιοριζόμενων ουσιών στο πλάσμα σε σταθεροποιημένη κατάσταση. Οχτώ μεταβολίτες του sorafenib έχουν βρεθεί, από τους οποίους πέντε έχουν εντοπισθεί στο πλάσμα. Ο κύριος μεταβολίτης του sorafenib που

κυκλοφορεί στο πλάσμα, το pyridine-N-oxide, δείχνει *in vitro* δραστικότητα παρόμοια με του sorafenib. Αυτός ο μεταβολίτης αντιστοιχεί σε περίπου 9-16% των κυκλοφορούντων προσδιοριζόμενων ουσιών σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Μετά από του στόματος χορήγηση μιας δόσης 100 mg διαλύματος sorafenib, το 96% της δόσης ανακτήθηκε μέσα σε 14 ημέρες, με 77% της δόσης να απεκκρίνεται από τα κόπρανα και 19% της δόσης να απεκκρίνεται από τα ούρα ως γλυκουρονιδιωμένοι μεταβολίτες. Αναλλοίωτο sorafenib, που υπολογίζεται στο 51% της δόσης, βρέθηκε στα κόπρανα αλλά όχι στα ούρα, υποδηλώνοντας ότι η χολική απέκκριση του αναλλοίωτης δραστηκής ουσίας μπορεί να συνεισφέρει στην απομάκρυνση του sorafenib.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Η ανάλυση των δημογραφικών δεδομένων υποδεικνύει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της φαρμακοκινητικής και της ηλικίας (έως 65 ετών), του φύλου ή του σωματικού βάρους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ώστε να ερευνηθεί η φαρμακοκινητική του sorafenib σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Φυλή

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική ανάμεσα σε Καυκάσιους και Ασιάτες.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε τέσσερις κλινικές δοκιμές Φάσης I, η έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση στο sorafenib ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με εκθέσεις σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε μία κλινική μελέτη φαρμακολογίας (εφάπαξ δόση 400mg sorafenib), δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην έκθεση στο sorafenib και στη νεφρική λειτουργία σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ήπια, μέτρια ή σοβαρού βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ασθενείς που απαιτούν αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) με Child-Pugh A ή B (ήπια έως μέτρια) ηπατική δυσλειτουργία, οι μετρήσεις έκθεσης ήταν συγκρίσιμες και μέσα στο εύρος που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς χωρίς ηπατική δυσλειτουργία. Η φαρμακοκινητική (PK) του sorafenib στους ασθενείς με Child-Pugh A και B, χωρίς HCC, ήταν παρόμοια με την PK σε υγιείς εθελοντές. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με Child-Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Το sorafenib αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος και η έκθεση μπορεί να αυξηθεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας του sorafenib αξιολογήθηκε σε ποντίκια, αρουραίους, σκύλους και κουνέλια.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων εμφάνισαν αλλαγές (εκφυλισμούς και αναγεννήσεις) σε ποικίλα όργανα σε εκθέσεις κάτω από την αναμενόμενη κλινική έκθεση (με βάση συγκρίσεις AUC).

Μετά από επαναλαμβανόμενη δόση σε μικρούς και υπό ανάπτυξη σκύλους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα οστά και τα δόντια σε εκθέσεις κάτω από τις κλινικές εκθέσεις. Οι αλλαγές που υπήρχαν ήταν ακανόνιστη πάχυνση της μηνιαίας αυξητικής πλάκας, υποκυτταροβρίθεια του μυελού

των οστών δίπλα από την επηρεασμένα ανεπτυγμένη πλάκα, και αλλαγές στη σύσταση της οδοντίνης. Παρόμοιες επιδράσεις δεν προκλήθηκαν σε ενήλικες σκύλους.

Το καθιερωμένο πρόγραμμα μελετών γονοτοξικότητας διενεργήθηκε και ελήφθησαν θετικά αποτελέσματα, όπως αύξηση στις δομικές χρωμοσωμιακές ανωμαλίες σε *in vitro* έλεγχο κυττάρων θηλαστικών (ωοθήκη Κινέζικου χάμστερ) για κλαστογένεση με παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Το sorafenib δεν ήταν γονοτοξικό στον έλεγχο Ames ή στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρηνιδίου σε ποντίκια. Ένα ενδιάμεσο στην παραγωγική διαδικασία, το οποίο είναι επίσης παρόν στο τελικό προϊόν (<0.15%), ήταν θετικό για μεταλλαξιογένεση σε ένα *in vitro* έλεγχο βακτηριακών κυττάρων (έλεγχος Ames). Επιπλέον, η παρτίδα του sorafenib που ελέγχθηκε στην κανονική σειρά μελετών γονοτοξικότητας συμπεριλάμβανε 0.34% PAPE.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε ποντίκια υπήρξαν περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου που σχετίζεται με σοβαρή υπερπλασία και φλεγμονή, και σε μια μελέτη καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους υπήρξαν περιπτώσεις αδενώματος των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Οι συστηματικές εκθέσεις που επιτεύχθηκαν και στις δύο μελέτες καρκινογένεσης ήταν χαμηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση. Οι περιπτώσεις που παρατηρήθηκαν ήταν λίγες σε αριθμό και η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες μελέτες με το sorafenib σε ζώα ώστε να αξιολογηθεί η επίδραση στη γονιμότητα. Εντούτοις, αναμένεται ανεπιθύμητη επίδραση στην αντρική και γυναικεία γονιμότητα λόγω του ότι μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα έχουν δείξει μεταβολές στα αντρικά και γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε εκθέσεις κάτω από τις αναμενόμενες κλινικές εκθέσεις (με βάση την AUC). Τυπικές μεταβολές αποτελούνται από σημεία εκφύλισης και αναστολή λειτουργίας στους όρχεις, επιδιδυμίδα, προστάτη και σπερματοδόχου κύστης σε αρουραίους. Οι θηλυκοί αρουραίοι έδειξαν κεντρική νέκρωση των ωχρών σωματίων και διακοπή ανάπτυξης ωοθυλακίων στις ωοθήκες. Οι σκύλοι έδειξαν εκφύλιση των σωληναρίων των όρχεων και ολιγοσπερμία.

Το sorafenib έχει δείχθει να είναι εμβρυοτοξικό και τερατογόνο όταν χορηγείται σε αρουραίους και κουνέλια σε εκθέσεις κάτω από την κλινική έκθεση. Οι παρατηρούμενες επιδράσεις περιλαμβάνουν μειώσεις στα μητρικά και εμβρυικά σωματικά βάρη, έναν αυξημένο αριθμό εμβρυικών απορροφήσεων και έναν αυξημένο αριθμό εξωτερικών και σπλαγχνικών δυσμορφιών.

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν καταδείξει ότι το sorafenib tosylate έχει το δυναμικό να είναι ανθεκτικό, βιοσυσσωρεύσιμο και τοξικό για το περιβάλλον. Πληροφορίες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου είναι διαθέσιμες στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης (EPAR) αυτού του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Υπρομελλόζη

Νάτριο λαουρυλοθεικό

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη δισκίου:

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη (3350)

Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό(E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (4 x 28) σε διαφανή (PP/Αλουμίνιο) πακέτα κυψελών.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να ενέχει δυνητικό κίνδυνο για το περιβάλλον. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/342/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Ιουλίου 2006
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 29 Ιούνιο 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ.παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nexavar 200 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο
sorafenib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε δισκίο περιέχει 200 mg sorafenib (ως tosylate)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

112 δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/342/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Nexavar 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nexavar 200 mg δισκία
sorafenib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer (Logo)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΔΕΥ
ΤΡΙ
ΤΕΤ
ΠΕΜ
ΠΑΡ
ΣΑΒ
ΚΥΡ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Nexavar 200mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
sorafenib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Nexavar και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Nexavar
3. Πώς να πάρετε το Nexavar
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Nexavar
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Nexavar και ποια είναι η χρήση του

Το Nexavar χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του ήπατος (*ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα*). Το Nexavar χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του καρκίνου του νεφρού (*προχωρημένο καρκίνωμα νεφρών*) σε προχωρημένο στάδιο, όταν η συνήθης θεραπεία δε βοήθησε στο να σταματήσει η εξέλιξη της πάθησής σας ή θεωρείται ακατάλληλη.

Το Nexavar χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς (*διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς*).

Το Nexavar είναι ο λεγόμενος *αναστολέας πολυκινάσης*. Λειτουργεί μειώνοντας το ρυθμό ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων και διακόπτει την παροχή αίματος που επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Nexavar

Μην πάρετε το Nexavar

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο sorafenib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Nexavar.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Nexavar

- **εάν υποφέρετε από δερματικά προβλήματα.** Το Nexavar μπορεί να προκαλέσει εξανθήματα και δερματικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα στα χέρια και στα πόδια. Αυτές μπορούν συνήθως να θεραπευθούν από το γιατρό σας. Εάν όχι, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας ή να τη σταματήσει τελείως.

- **εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.** Το Nexavar μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση και ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή πίεσή σας, ως συνήθως, και μπορεί να σας δώσει μία αγωγή για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- **εάν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα** (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) **ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.**
- **εάν έχετε διαβήτη.** Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα στους διαβητικούς ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά ώστε να αξιολογηθεί εάν η δόση του αντιδιαβητικού φαρμάκου πρέπει να προσαρμοστεί για να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο χαμηλού σακχάρου στο αίμα.
- **εάν έχετε προβλήματα με αιμορραγίες ή εάν λαμβάνετε βαρφαρίνη ή phenprocoumon.** Η θεραπεία με Nexavar μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Εάν λαμβάνετε βαρφαρίνη ή phenprocoumon, φάρμακα τα οποία αραιώνουν το αίμα για την προφύλαξη δημιουργίας θρόμβων στο αίμα, μπορεί να υπάρξει ένας μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας.
- **εάν έχετε πόνο στο στήθος ή προβλήματα στην καρδιά.** Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία ή να τη σταματήσει τελείως.
- **εάν έχετε καρδιακή διαταραχή,** όπως μη φυσιολογικό ηλεκτρικό σήμα, που ονομάζεται «επιμήκυνση του διαστήματος QT».
- **εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση ή εάν υποβληθήκατε σε εγχείρηση πρόσφατα.** Το Nexavar μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που επουλώνονται οι πληγές σας. Συνήθως θα αποσύρεστε από τη θεραπεία με Nexavar εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε να αρχίσετε το Nexavar ξανά.
- **εάν λαμβάνετε irinotecan ή σας χορηγείται docetaxel,** τα οποία είναι επίσης φάρμακα για τον καρκίνο. Το Nexavar μπορεί να αυξήσει τις επιδράσεις και ειδικότερα, τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων.
- **εάν λαμβάνετε Νεομυκίνη ή άλλα αντιβιοτικά.** Η αποτελεσματικότητα του Nexavar μπορεί να μειωθεί.
- **εάν έχετε σοβαρή ηπατική βλάβη.** Μπορεί να υποφέρετε από περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.
- **εάν έχετε μειωμένη νεφρική λειτουργία.** Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το ισοζύγιο των υγρών και των ηλεκτρολυτών.
- **γονιμότητα.** Το Nexavar μπορεί να ελαττώσει τη γονιμότητα τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες. Εάν ανησυχείτε, μιλήστε με ένα γιατρό.
- **Οπές στο εντερικό τοίχωμα** (διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα) μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες). Σε αυτή την περίπτωση ο γιατρός σας θα διακόψει τη θεραπεία.
- **Εάν έχετε καρκίνο του θυρεοειδούς.** Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα ασβεστίου και θυρεοειδικής ορμόνης στο αίμα.
- **Εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να υποδηλώνουν μια απειλητική για τη ζωή πάθηση:** ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί, μυϊκές κράμπες, επιληπτικές κρίσεις, θόλωση των ούρων και κόπωση. Αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που μπορούν να προκύψουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου που προκαλείται από τα προϊόντα διάσπασης των καρκινικών κυττάρων που νεκρώνονται (σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)) και μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγές στη νεφρική λειτουργία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. επίσης παράγραφο 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, θα πρέπει να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστείτε θεραπεία για αυτά ή ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αλλάξει τη δόση του Nexavar ή να σταματήσει τελείως τη θεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Nexavar δεν έχει ακόμα δοκιμαστεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Nexavar

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν το Nexavar ή να επηρεασθούν από αυτό. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε κάτι από αυτή τη λίστα ή άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή:

- ριφαμπικίνη, νεομυκίνη ή άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων (**αντιβιοτικά**)
- St. John's wort (βαλσαμόχορτο, ένα βότανο που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της **κατάθλιψης**)
- φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη, θεραπείες για την **επιληψία** και άλλες παθήσεις
- δεξαμεθαζόνη, ένα **κορτικοστεροειδές** που χρησιμοποιείται για ποικίλες παθήσεις
- βαρφαρίνη ή phenprocoumon, αντιπηκτικά που χρησιμοποιούνται για την **πρόληψη δημιουργίας θρόμβων στο αίμα**
- doxorubicin, capecitabine, docetaxel, paclitaxel και irinotecan, τα οποία είναι **θεραπείες για τον καρκίνο**
- διγοξίνη, μια θεραπεία για ήπια έως μέτρια **καρδιακή ανεπάρκεια**

Κύηση και θηλασμός

Αποφύγετε να μείνετε έγκυες ενώ κάνετε θεραπεία με Nexavar. Εάν μπορεί να μείνετε έγκυες χρησιμοποιήστε επαρκή αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν μείνετε έγκυες ενώ κάνετε θεραπεία με Nexavar, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ο οποίος θα αποφασίσει εάν η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Δεν πρέπει να θηλάσετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Nexavar μια και αυτό το φάρμακο μπορεί να παρέμβει στην ανάπτυξη και εξέλιξη του μωρού σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το Nexavar θα επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Το Nexavar περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι δηλαδή ουσιαστικά “χωρίς νάτριο”.

3. Πώς να πάρετε το Nexavar

Η συνιστώμενη δόση Nexavar στους ενήλικες είναι 2 x 200 mg, δύο φορές ημερησίως.

Αυτή ισοδυναμεί με μια ολική ημερήσια δόση 800 mg ή 4 δισκία την ημέρα.

Καταπιείτε τα δισκία Nexavar με ένα ποτήρι νερό, είτε χωρίς φαγητό ή με ένα χαμηλό σε λιπαρά ή μέτριο σε λιπαρά γεύμα. Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο με υψηλά σε λιπαρά γεύματα, καθώς αυτό μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό. Εάν πρόκειται να έχετε ένα υψηλό σε λιπαρά γεύμα, πάρετε τα δισκία τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Είναι σημαντικό να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο περίπου τις ίδιες ώρες καθημερινά, ώστε να υπάρχει μια σταθερή ποσότητα στην κυκλοφορία του αίματος.

Συνήθως θα συνεχίσετε να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο για όσο έχετε κλινικά οφέλη και δεν υποφέρετε από μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Nexavar από την κανονική

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν εσείς (ή οποιοσδήποτε άλλος) λάβατε περισσότερο από τη δόση που σας συνταγογραφήθηκε. Η λήψη μεγαλύτερης ποσότητας Nexavar κάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες πολύ πιο πιθανές ή πιο σοβαρές, ιδιαίτερα τη διάρροια και τις δερματικές αντιδράσεις. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να σταματήσετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Nexavar

Εάν ξεχάσετε μια δόση, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Εάν είναι σχεδόν ώρα για την επόμενη δόση, ξεχάστε αυτή που δεν πήρατε και συνεχίστε κανονικά. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να επηρεάσει τα αποτελέσματα κάποιων αιματολογικών εξετάσεων.

Πολύ συχνές:

μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- διάρροια
- ναυτία
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης (*κόπωση*)
- πόνος (συμπεριλαμβανομένου πόνου στο στόμα, πόνου στην κοιλιά, κεφαλαλγίας, πόνου στα κόκαλα, πόνος από τον όγκο)
- απώλεια μαλλιών (*αλωπεκία*)
- κόκκινες ή επώδυνες παλάμες ή πέλματα (*δερματική αντίδραση χεριού ποδιού*)
- κνησμός ή εξάνθημα
- εμετός
- αιμορραγία (συμπεριλαμβανομένης αιμορραγίας στον εγκέφαλο, στα τοιχώματα του εντέρου και στην αναπνευστική οδό)
- υψηλή αρτηριακή πίεση ή αυξήσεις στην αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)
- λοιμώξεις
- απώλεια όρεξης (*ανορεξία*)
- δυσκοιλιότητα
- πόνος στις αρθρώσεις (*αρθραλγία*)
- πυρετός
- απώλεια βάρους
- ξηρό δέρμα

Συχνές:

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- πάθηση που μοιάζει με γρίπη
- προβλήματα πέψης (*δυσπεψία*)
- δυσκολία στην κατάποση (*δυσφαγία*)
- φλεγμαίον ή ξηρό στόμα, πόνος στη γλώσσα (*στοματίτιδα και φλεγμονή του βλεννογόνου*)
- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (*υπασβεσταιμία*)
- πόνος στους μύες (*μυαλγία*)
- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα (*υποκαλιαιμία*)
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (*υπογλυκαιμία*)
- διαταραγμένες αισθήσεις στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών, συμπεριλαμβανομένων αισθημάτων τσιμπήματος και μουδιάσματος (*περιφερική αισθητική νευροπάθεια*)
- κατάθλιψη
- προβλήματα στύσης (*ανικανότητα*)
- αλλοιωμένη φωνή (*δυσφωνία*)
- ακμή
- φλεγμαίον, ξηρό ή σκασμένο δέρμα που ξεφλουδίζει (*δερματίτιδα, απολέπιση δέρματος*)
- καρδιακή ανεπάρκεια
- καρδιακή προσβολή (*έμφραγμα του μυοκαρδίου*) ή πόνος στο στήθος
- εμβοές (*βουητό στο αυτί*)
- νεφρική ανεπάρκεια
- υπερβολικά υψηλά επίπεδα πρωτεΐνης στα ούρα (*πρωτεϊνουρία*)
- γενική αδυναμία ή απώλεια δύναμης (*εξασθένιση*)
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων (*λευκοπενία και ουδετεροπενία*)
- μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων (*αναιμία*)
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα (*θρομβοπενία*)
- φλεγμονή των θυλάκων των τριχών (*θυλακίτιδα*)
- υπολειτουργιών θυρεοειδής αδένος (*υποθυρεοειδισμός*)
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (*υπονατριαιμία*)
- αλλοίωση της αίσθησης της γεύσης (*δυσγευσία*)
- ερυθρότητα στο πρόσωπο και συχνά σε άλλες περιοχές του δέρματος (*έξαψη*)
- ρινική καταρροή (*ρινόρροια*)
- καούρα στο στήθος (*γαστροοισοφατική παλινδρόμηση*)
- καρκίνος του δέρματος (*κερατοακανθώματα / καρκίνος του δέρματος από πλακώδη κύτταρα*)
- πάχυνση της εξωτερικής στιβάδας του δέρματος (*υπερκεράτωση*)
- ξαφνική, ακούσια μυϊκή σύσπαση (*μυϊκοί σπασμοί*)

Όχι συχνές:

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- φλεγμονή στο εσωτερικό μέρος του στομάχου (*γαστρίτιδα*)
- πόνος στην κοιλιά προκαλούμενος από παγκρεατίτιδα, φλεγμονή στη χοληδόχο κύστη και/ή στα χοληφόρα αγγεία.
- κίτρινο δέρμα ή μάτια (*ίκτερος*) προκαλούμενα από υψηλά επίπεδα χρωστικών της χολής (*υπερχολερυθριναιμία*)
- αντιδράσεις που μοιάζουν με αλλεργικές (συμπεριλαμβανομένων δερματικών αντιδράσεων και εξανθημάτων)
- αφυδάτωση
- διόγκωση μαστών (*γυναικομαστία*)
- δυσκολία αναπνοής (*νόσος του πνεύμονα*)
- έκζεμα
- υπερλειτουργιών θυροειδής αδένος (*υπερθυρεοειδισμός*)
- πολλαπλό ερύθημα δέρματος (*πολύμορφο ερύθημα*)
- υπερβολικά υψηλή αρτηριακή πίεση
- οπές στα τοιχώματα του εντέρου (*γαστρεντερική διάτρηση*)
- αναστρέψιμο πρήξιμο στο οπίσθιο τμήμα του εγκεφάλου που μπορεί να συσχετισθεί με πονοκέφαλο, επηρεασμένη συνείδηση, σπασμούς και οπτικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης απώλειας όρασης (*αναστρέψιμη οπίσθια λευκοεγκεφαλοπάθεια*)
- ξαφνική, σοβαρή αλλεργική αντίδραση (*αναφυλακτική αντίδραση*)

Σπάνιες:

μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους

- αλλεργική αντίδραση με πρήξιμο του δέρματος (π.χ. πρόσωπο, γλώσσα) που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση (*αγγειοοίδημα*)
- ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (*επιμήκυνση του διαστήματος QT*)
- φλεγμονή του ήπατος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ναυτία, εμετό, κοιλιακό πόνο και ίκτερο (*φαρμακευτική ηπατίτιδα*)
- εξάνθημα που μοιάζει με ηλιακό έγκαυμα το οποίο μπορεί να εμφανιστεί σε δέρμα που έχει προηγουμένως εκτεθεί σε ακτινοθεραπεία και μπορεί να είναι σοβαρό (*αναμνηστική ακτινοδερματίτιδα*)
- σοβαρές αντιδράσεις του δέρματος και/ή των βλεννογόνων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε επώδυνες φουσκάλες και πυρετό, συμπεριλαμβανομένης εκτεταμένης αποκόλλησης του δέρματος (*Σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση*)
- μη φυσιολογική διάσπαση των μυών που μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με τους νεφρούς (*ραβδομυόλυση*)
- βλάβη των νεφρών που προκαλεί διαρροή μεγάλων ποσοτήτων πρωτεΐνης από αυτούς (*νεφρωσικό σύνδρομο*)
- φλεγμονή των αγγείων του δέρματος που μπορεί να οδηγήσει σε εξάνθημα (*λευκοκυτταρολυτική αγγειίτιδα*)

Μη γνωστές: δεν μπορεί να εκτιμηθεί η συχνότητα με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που μπορεί να σχετίζεται π.χ. με υπνηλία, αλλαγές στη συμπεριφορά ή σύγχυση (*εγκεφαλοπάθεια*)
- διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (*ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί*).
- ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί, μυϊκές κράμπες, επιληπτικές κρίσεις, θόλωση των ούρων και κόπωση (*σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)*) (βλ. παράγραφο 2).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς

ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Nexavar

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και σε κάθε μία από τις κυψέλες μετά την “ΛΗΞΗ” ή “EXP”. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Nexavar

- Η **δραστική** ουσία είναι το sorafenib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg sorafenib (ως tosylate).
- Τα **άλλα** συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, υπρομελλόζη, νάτριο λαουρυλοθεικό, στεατικό μαγνήσιο
Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη, διοξείδιο τιτανίου (E 171), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172).

Εμφάνιση του Nexavar και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Nexavar 200 mg είναι κόκκινα και στρογγυλά, με λοξές άκρες, με το σταυρό της Bayer στη μία πλευρά και το “200” στην άλλη πλευρά. Υπάρχουν σε ημερολογιακές συσκευασίες των 112 δισκίων: τέσσερις διαφανείς κυψέλες των 28 δισκίων η καθεμία.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παραγωγός

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 130 5004

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (1) 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.