

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nexavar 200 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de sorafenib (na forma de tosilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, vermelho, redondo, facetado, biconvexo, com a cruz Bayer numa das faces e “200” na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Carcinoma hepatocelular

Nexavar é indicado para o tratamento do carcinoma hepatocelular (ver secção 5.1).

#### Carcinoma de células renais

Nexavar é indicado para o tratamento de doentes com carcinoma de células renais avançado que registaram falha prévia com tratamento com interferon-alfa ou interleuquina-2 ou que não são considerados elegíveis para esses tratamentos.

#### Carcinoma diferenciado da tiroide

Nexavar é indicado para o tratamento de doentes com carcinoma diferenciado da tiroide (papilar/folicular/células de Hürthle), localmente avançado ou metastático, em progressão, refratário ao iodo radioativo.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento com Nexavar deve ser vigiado por um médico com experiência na utilização de tratamentos anticancerígenos.

#### Posologia

A posologia recomendada de Nexavar em adultos é de 400 mg de sorafenib (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 800 mg).

O tratamento deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

### Ajustes posológicos

O tratamento de suspeitas de reações adversas medicamentosas pode exigir a interrupção temporária ou a redução da dose do tratamento com sorafenib.

Se for necessária uma redução da dose durante o tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) e do carcinoma de células renais (CCR) avançado, a dose de Nexavar deve ser reduzida para dois comprimidos de 200 mg de sorafenib uma vez ao dia (ver secção 4.4).

Se for necessária uma redução da dose durante o tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide (CDT), a dose de Nexavar deve ser reduzida para 600 mg de sorafenib por dia em doses divididas (dois comprimidos de 200 mg e um comprimido de 200 mg em intervalos de doze horas).

Se for necessária uma redução adicional da dose, Nexavar pode ser reduzido para 400 mg de sorafenib por dia em doses divididas (dois comprimidos de 200 mg em intervalos de doze horas), e se necessária uma maior redução para um comprimido de 200 mg uma vez ao dia. Após melhoria das reações adversas não hematológicas, a dose de Nexavar pode ser aumentada.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Nexavar em crianças e adolescentes com idade < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *População idosa*

Não são necessários ajustes da dose nos idosos (doentes acima de 65 anos de idade).

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não existem dados disponíveis em doentes necessitando de diálise (ver secção 5.2).

É aconselhada a monitorização do equilíbrio hidroelectrolítico em doentes com risco de compromisso renal.

#### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes da dose em doentes com compromisso hepático Child Pugh A ou B (ligeiro a moderado). Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático Child Pugh C (grave) (ver secções 4.4 e 5.2).

### Modo de administração

Para via oral.

Recomenda-se que sorafenib seja administrado sem alimentos ou com uma refeição com um teor em gorduras baixo ou moderado. Caso o doente tencione ingerir uma refeição com um teor de gorduras elevado, os comprimidos de sorafenib devem ser tomados pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a refeição. Os comprimidos devem ser engolidos com um copo de água.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Toxicidade dermatológica

Reação cutânea mão-pé (eritrodisestesia palmo-plantar) e erupções cutâneas constituem as reações adversas medicamentosas mais comuns com sorafenib. As erupções cutâneas e as reações cutâneas mão-pé são usualmente do grau 1 e 2 CTC (*Common Toxicity Criteria*) e surgem geralmente durante as primeiras seis semanas de tratamento com sorafenib. O tratamento da toxicidade dermatológica pode incluir tratamentos tópicos para alívio sintomático, interrupção temporária do tratamento e/ou

modificação da posologia de sorafenib, ou em casos graves ou persistentes, interrupção permanente de sorafenib (ver secção 4.8).

### Hipertensão

Nos doentes tratados com sorafenib foi observada uma incidência aumentada de hipertensão arterial. A hipertensão foi usualmente ligeira a moderada, ocorreu numa fase inicial do tratamento, e respondeu à terapêutica anti-hipertensora padrão. A pressão sanguínea deve ser monitorizada regularmente e, se necessário, tratada de acordo com a prática médica padrão. Nos casos de hipertensão persistente ou grave, ou crise hipertensora apesar da instituição de terapêutica anti-hipertensora, deve considerar-se a interrupção permanente do tratamento com sorafenib (ver secção 4.8).

### Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Nexavar.

### Hipoglicemia

Foram notificadas durante o tratamento com sorafenib diminuições da glicose sanguínea, em alguns casos clinicamente sintomáticas e a necessitar de hospitalização devido à perda de consciência. Em caso de hipoglicemia sintomática, o sorafenib deve ser temporariamente interrompido. Os níveis de glicose no sangue em doentes diabéticos devem ser verificados regularmente a fim de avaliar se a dosagem do medicamento antidiabético precisa de ser ajustada.

### Hemorragia

Pode ocorrer um risco aumentado de hemorragia após a administração de sorafenib. Se algum acontecimento hemorrágico necessitar de intervenção médica, recomenda-se que seja considerada a interrupção permanente de sorafenib (ver secção 4.8).

### Isquemia e/ou enfarte do miocárdio

Num estudo aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (estudo 1, ver secção 5.1) a incidência de acontecimentos de isquemia/enfarte do miocárdio emergentes ao tratamento foi superior no grupo sorafenib (4,9%) em comparação com o grupo tratado com placebo (0,4%). No estudo 3 (ver secção 5.1) a incidência de acontecimentos de isquemia/enfarte do miocárdio emergentes ao tratamento foi de 2,7% nos doentes do grupo sorafenib em comparação com 1,3% no grupo placebo. Os doentes com doença arterial coronária instável ou enfarte recente do miocárdio foram excluídos destes estudos. Deve considerar-se a interrupção temporária ou permanente de sorafenib nos doentes que desenvolvem isquemia e/ou enfarte do miocárdio (ver secção 4.8).

### Prolongamento do intervalo QT

Sorafenib demonstrou prolongar o intervalo QT/QTc (ver secção 5.1), que pode provocar um risco aumentado de arritmias ventriculares. Utilizar o sorafenib com precaução em doentes que têm, ou poderão desenvolver, prolongamento do QTc, tais como doentes com síndrome do QT longo congénito, doentes tratados com uma elevada dose cumulativa de tratamento com antraciclina, doentes que tomam certos medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que podem provocar prolongamento do QT e doentes com distúrbios eletrolíticos como hipocaliemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. Ao utilizar sorafenib nestes doentes, deve ser considerada durante o tratamento a monitorização periódica com eletrocardiogramas e de eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio).

### Perfuração gastrointestinal

Perfuração gastrointestinal é um acontecimento pouco frequente que foi notificado em menos de 1% dos doentes a tomar sorafenib. Em alguns casos isto não foi associado com um tumor intra-abdominal aparente. O tratamento com sorafenib deve ser interrompido (ver secção 4.8).

### Síndrome de lise tumoral (SLT)

Foram notificados casos de SLT, alguns fatais, na vigilância pós-comercialização em doentes tratados com sorafenib. Os fatores de risco para SLT incluem elevada carga tumoral, insuficiência renal crónica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados imediatamente conforme clinicamente indicado, devendo considerar-se a hidratação profilática.

### Compromisso hepático

Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático Child Pugh C (grave). Nos doentes com compromisso hepático grave, a exposição ao sorafenib poderá estar aumentada, uma vez que o sorafenib é principalmente eliminado por via hepática (ver secções 4.2 e 5.2).

### Coadministração com varfarina

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos infrequentes ou elevações da Razão Normalizada Internacional (INR) durante o tratamento com sorafenib em alguns doentes a tomar varfarina. Os doentes concomitantemente tratados com varfarina ou fenprocumom devem ser regularmente monitorizados relativamente a alterações no tempo de protrombina, INR ou episódios clínicos de hemorragia (ver secções 4.5 e 4.8).

### Complicações da cicatrização de feridas

Não foram realizados estudos formais sobre os efeitos de sorafenib na cicatrização de feridas. Por razões de precaução é recomendada a interrupção temporária da terapêutica com sorafenib em doentes submetidos a grandes cirurgias. Existe uma experiência clínica limitada relativamente ao tempo de reinício da terapêutica após grandes intervenções cirúrgicas. Desta forma, a decisão de reiniciar a terapêutica com sorafenib após uma grande intervenção cirúrgica deve basear-se na apreciação clínica da cicatrização adequada da ferida.

### População idosa

Foram notificados casos de insuficiência renal. Deve ser considerada a monitorização da função renal.

### Interações medicamentosas

Recomenda-se precaução ao administrar sorafenib com compostos que são metabolizados/eliminados predominantemente pelas vias UGT1A1 (ex.: irinotecano) ou UGT1A9 (ver secção 4.5).

Recomenda-se precaução quando sorafenib é coadministrado com docetaxel (ver secção 4.5).

A coadministração de neomicina ou outros antibióticos, que causam grandes alterações ecológicas da microflora gastrointestinal, pode originar uma diminuição da biodisponibilidade do sorafenib (ver secção 4.5). Antes de se iniciar um regime terapêutico com antibióticos, deve ser considerado o risco de concentrações plasmáticas reduzidas de sorafenib.

Foi notificada uma mortalidade mais elevada em doentes com carcinoma das células escamosas do pulmão tratados com sorafenib em associação com quimioterapias à base de platina. Em dois estudos aleatorizados, onde foram investigados doentes com Carcinoma do Pulmão de Células Não Pequenas no subgrupo de doentes com carcinoma de células escamosas tratados com sorafenib quando

adicionado ao paclitaxel/carboplatina, o HR para a sobrevivência global foi de 1,81 (IC 95% 1,19; 2,74) e de 1,22 (IC 95% 0,82; 1,80), quando adicionado à gemcitabina/cisplatina. Foi observada uma maior incidência de insuficiência respiratória, hemorragias e acontecimentos adversos infecciosos em doentes tratados com sorafenib quando adicionado a quimioterapias à base de platina, mas não uma única causa de morte predominante.

#### Advertências específicas da doença

##### *Carcinoma diferenciado da tiroide (CDT)*

Antes de iniciarem o tratamento, recomenda-se aos médicos que avaliem cuidadosamente o prognóstico no doente individual tendo em atenção o tamanho máximo da lesão (ver secção 5.1), os sintomas relacionados com a doença (ver secção 5.1) e a taxa de progressão.

O tratamento de suspeitas de reações adversas medicamentosas pode exigir a interrupção temporária ou a redução da dose terapêutica com sorafenib. No estudo 5 (ver secção 5.1), 37% dos indivíduos interromperam a posologia e 35% tiveram redução da dose já no 1º ciclo de tratamento com sorafenib.

As reduções de dose tiveram apenas um sucesso parcial no alívio de reações adversas. Por este motivo recomendam-se avaliações repetidas do benefício e do risco, tendo em conta a atividade antitumoral e a tolerabilidade.

##### *Hemorragia no CDT*

Devido ao risco potencial de hemorragia, a infiltração traqueal, brônquica e esofágica deve ser tratada com terapêutica localizada antes de se administrar sorafenib a doentes com CDT.

##### *Hipocalcemia no CDT*

Durante a utilização de sorafenib em doentes com CDT, recomenda-se uma monitorização frequente do nível sanguíneo de cálcio. Em ensaios clínicos, a hipocalcemia foi mais frequente e mais grave em doentes com CDT, especialmente com antecedentes de hipoparatiroidismo, em comparação com doentes com carcinoma de células renais ou com carcinoma hepatocelular. Ocorreu hipocalcemia de grau 3 e 4 em 6,8% e 3,4% dos doentes tratados com sorafenib com CDT (ver secção 4.8). A hipocalcemia grave deve ser corrigida para prevenir complicações tais como prolongamento QT ou *torsade de pointes* (ver secção sobre prolongamento do QT).

##### *Supressão da TSH no CDT*

No estudo 5 (ver secção 5.1), observaram-se aumentos dos níveis da TSH acima de 0,5 mU/l em doentes tratados com sorafenib. Durante a utilização de sorafenib em doentes com CDT, recomenda-se uma monitorização frequente do nível da TSH.

##### *Carcinoma de células renais*

Doentes de Alto Risco, de acordo com o grupo de prognóstico MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*), não foram incluídos no estudo clínico de fase III do carcinoma de células renais (ver estudo 1 na secção 5.1) e a relação risco-benefício nestes doentes não foi avaliada.

#### Informação sobre excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

##### Indutores de enzimas metabólicas

A administração de rifampicina 5 dias antes da administração de uma dose única de sorafenib resultou numa redução média de 37% da AUC do sorafenib. Outros indutores da atividade do CYP3A4 e/ou

glucoronidação (ex.: hipericão também conhecido como erva S. João, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e dexametasona) podem também aumentar o metabolismo do sorafenib e assim diminuir as concentrações de sorafenib.

#### Inibidores do CYP3A4

O cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4, administrado uma vez ao dia durante 7 dias a voluntários saudáveis do sexo masculino, não alterou a AUC média de uma dose única de 50 mg de sorafenib. Estes dados sugerem como improváveis interações farmacocinéticas clínicas de sorafenib com inibidores do CYP3A4.

#### Substratos do CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9

O sorafenib inibiu o CYP2B6, CYP2C8 e CYP2C9 *in vitro* com potência similar. Contudo, em estudos farmacocinéticos clínicos, a administração concomitante de sorafenib 400 mg duas vezes ao dia com ciclofosfamida, um substrato do CYP2B6, ou paclitaxel, um substrato do CYP2C8, não originou uma inibição clinicamente significativa. Estes dados sugerem que o sorafenib na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia poderá não ser um inibidor *in vivo* do CYP2B6 ou CYP2C8.

Adicionalmente, o tratamento concomitante com sorafenib e varfarina, um substrato do CYP2C9, não originou alterações na média do TP-INR em comparação com o placebo. Assim, pode também ser esperado que o risco para uma inibição clinicamente relevante *in vivo* do CYP2C9 pelo sorafenib seja baixo. Contudo, doentes a tomar varfarina ou fenprocumom, devem verificar regularmente o seu INR (ver secção 4.4).

#### Substratos do CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19

A administração concomitante de sorafenib e midazolam, dextrometorfano ou omeprazol, os quais são substratos dos citocromos CYP3A4, CYP2D6 e CYP2C19, respetivamente, não alterou a exposição a estes agentes. Isto indica que o sorafenib não é nem um inibidor nem um indutor destas isoenzimas do citocromo P450. Desta forma, são improváveis interações farmacocinéticas clínicas de sorafenib com substratos destas enzimas.

#### Substratos do UGT1A1 e UGT1A9

*In vitro*, o sorafenib inibiu a glucoronidação via UGT1A1 e UGT1A9. Desconhece-se a relevância clínica desta observação (ver abaixo e secção 4.4).

#### Estudos *in vitro* de indução de enzimas CYP

As atividades do CYP1A2 e CYP3A4 não foram alteradas após tratamento de culturas de hepatócitos humanos com sorafenib, o que indica que é improvável que o sorafenib seja um indutor do CYP1A2 e CYP3A4.

#### Substratos-gp-P

*In vitro*, o sorafenib demonstrou inibir a proteína de transporte glicoproteína-p (gp-P). Durante o tratamento concomitante com sorafenib, não podem excluir-se concentrações de plasma aumentadas de substratos gp-P, tais como a digoxina.

#### Combinação com outros agentes antineoplásicos

Em estudos clínicos, sorafenib foi administrado com uma variedade de outros agentes antineoplásicos nos seus regimes posológicos usuais, incluindo a gemcitabina, cisplatina, oxaliplatina, paclitaxel, carboplatina, capecitabina, doxorrubicina, irinotecano, docetaxel e ciclofosfamida. O sorafenib não

exerceu efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da gemcitabina, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina ou ciclofosfamida.

#### Paclitaxel/carboplatina

- A administração de paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) e carboplatina (AUC = 6) com sorafenib (≤ 400 mg duas vezes ao dia), administrado com um intervalo de 3 dias durante o regime de sorafenib (dois dias antes e no dia de administração do paclitaxel/carboplatina), resultou num efeito não significativo na farmacocinética do paclitaxel.
- A coadministração de paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>, uma vez a cada 3 semanas) e carboplatina (AUC=6) com sorafenib (400 mg duas vezes ao dia, sem um intervalo durante o regime de sorafenib) resultou num aumento de 47% na exposição ao sorafenib, um aumento de 29% na exposição ao paclitaxel e um aumento de 50% na exposição ao 6-OH paclitaxel. A farmacocinética da carboplatina não foi afetada.

Estes dados indicam que não são necessários ajustes da dose quando o paclitaxel e a carboplatina são coadministrados com o sorafenib com um intervalo de 3 dias durante o regime de sorafenib (dois dias antes e no dia da administração de paclitaxel/carboplatina). Desconhece-se o significado clínico dos aumentos da exposição ao sorafenib e paclitaxel, em coadministração com sorafenib sem um intervalo durante o regime de sorafenib.

#### Capecitabina

A coadministração de capecitabina (750-1050 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, Dias 1-14 a cada 21 dias) e sorafenib (200 ou 400 mg duas vezes ao dia, administração ininterrupta e contínua) resultou numa alteração não significativa na exposição ao sorafenib, mas a um aumento de 15-50% na exposição à capecitabina e a um aumento de 0-52% na exposição ao 5-FU. Desconhece-se o significado clínico destes pequenos a ligeiros aumentos na exposição à capecitabina e 5-FU quando coadministrados com sorafenib.

#### Doxorrubicina/Irinotecano

O tratamento concomitante com sorafenib resultou num aumento de 21% na AUC da doxorrubicina. Quando administrado com irinotecano, cujo metabolito ativo SN-38 é metabolizado pela via do UGT1A1, houve um aumento de 67 – 120% na AUC do SN-38 e de 26 – 42% na AUC do irinotecano. Desconhece-se o significado clínico destas observações (ver secção 4.4).

#### Docetaxel

O docetaxel (75 ou 100 mg/m<sup>2</sup> administrado uma vez a cada 21 dias) quando coadministrado com sorafenib (200 mg duas vezes ao dia ou 400 mg duas vezes ao dia administrados nos Dias 2 a 19 de um ciclo de 21 dias com um intervalo de 3 dias na dosagem em torno da administração de docetaxel) resultou num aumento de 36-80% na AUC de docetaxel e num aumento de 16-32% na C<sub>max</sub> de docetaxel. Recomenda-se precaução ao coadministrar sorafenib com docetaxel (ver secção 4.4).

#### Combinação com outros agentes

##### *Neomicina*

A coadministração de neomicina, um agente antimicrobiano não sistémico utilizado para erradicar a flora gastrointestinal, interfere com a recirculação enterohepática do sorafenib (ver secção 5.2, Metabolismo e Eliminação), resultando numa exposição diminuída ao sorafenib. Em voluntários saudáveis tratados com um regime de 5 dias de neomicina, a exposição média ao sorafenib diminuiu em 54%. Não foram estudados os efeitos de outros antibióticos, mas provavelmente irá depender da sua capacidade para interferir com microrganismos com atividade da glucuronidase.



## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de sorafenib em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações (ver secção 5.3). Em ratos, o sorafenib e os seus metabolitos demonstraram atravessar a placenta e é previsível que o sorafenib cause efeitos nocivos sobre o feto. Sorafenib não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário, após uma cuidadosa consideração das necessidades da mãe e do risco para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar medidas de contraceção efetiva durante o tratamento.

### Amamentação

Desconhece-se se o sorafenib é excretado no leite humano. Em animais, o sorafenib e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite. Uma vez que o sorafenib pode prejudicar o crescimento e desenvolvimento infantil (ver secção 5.3), as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com sorafenib.

### Fertilidade

Resultados de estudos em animais sugerem adicionalmente que o sorafenib pode diminuir a fertilidade masculina e feminina (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não existem evidências de que o sorafenib afete a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reações adversas graves mais importantes foram enfarte do miocárdio/isquemia, perfuração gastrointestinal, hepatite induzida pelo fármaco, hemorragia e hipertensão/crise hipertensora.

As reações adversas mais frequentes foram diarreia, fadiga, alopecia, infeção, reação cutânea mão-pé (corresponde a síndrome eritrodisestesia palmo-plantar no MedDRA) e erupção cutânea.

Reações adversas notificadas em múltiplos ensaios clínicos ou através da utilização pós-comercialização encontram-se listadas abaixo no quadro 1 por classes de sistemas de órgãos (em MedDRA) e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Quadro 1: Totalidade das reações adversas notificadas em doentes em múltiplos ensaios clínicos ou através da utilização pós-comercialização**

Classe de sistema de órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido
Infeções e infestações	infecção	foliculite			
Doenças do sangue e do sistema linfático	linfopenia	leucopenia neutropenia anemia trombocitopenia			
Doenças do sistema imunitário			reações de hipersensibilidade (incluindo reações cutâneas e urticária) reação anafilática	angioedema	
Doenças endócrinas		hipotiroidismo	hipertiroidismo		
Doenças do metabolismo e da nutrição	anorexia hipofosfatemia	hipocalcemia hipocaliemia hiponatremia hipoglicemia	desidratação		síndrome de lise tumoral
Perturbações do foro psiquiátrico		depressão			
Doenças do sistema nervoso		neuropatia sensorial periférica disgeusia	leucoencefalopatia posterior reversível*		encéfalo-patia <sup>o</sup>
Afeções do ouvido e do labirinto		acufeno			
Cardiopatias		insuficiência cardíaca congestiva* isquemia e enfarte do miocárdio*		prolongamento do QT	
Vasculopatias	hemorragia (inc. hemorragia gastrointestinal *, do trato respiratório* e cerebral*) hipertensão	rubor	crise hipertensora*		aneurismas e dissecções das artérias

Classe de sistema de órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		rinorreia disfonia	acontecimentos do tipo doença intersticial pulmonar* (pneumonite, pneumonite por radiação, insuficiência respiratória aguda, etc.)		
Doenças gastrointestinais	diarreia náuseas vômitos obstipação	estomatite (incluindo boca seca e glossodinia) dispepsia disfagia doença de refluxo gastroesofágico	pancreatite gastrite perfurações gastrointestinais*		
Afeções hepatobiliares			aumento da bilirrubina e icterícia colecistite colangite	hepatite induzida pelo fármaco*	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	pele seca erupção cutânea alopecia reação cutânea mão-pé** eritema prurido	queratoacantoma / carcinoma de células escamosas da pele dermatite exfoliativa acne descamação cutânea hiperqueratose	eczema eritema multiforme	reaparecimento da dermatite dos efeitos da radiação síndrome de Stevens-Johnson vasculite leucócito-clástica necrólise epidérmica tóxica*	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	artralgia	mialgia espasmos musculares		rabdomiólise	
Doenças renais e urinárias		insuficiência renal proteinúria		síndrome nefrótica	
Doenças dos órgãos genitais e da mama		disfunção erétil	ginecomastia		

Classe de sistema de órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga dor (incluindo na cavidade oral, abdominal, óssea, dor tumoral e dor de cabeça) febre	astenia doença do tipo gripal inflamação das mucosas			
Exames complementares de diagnóstico	peso diminuído amilase aumentada lipase aumentada	aumento transitório das transaminases	aumento transitório da fosfatase alcalina sanguínea INR anormal, nível de protrombina anormal		

- \* As reações adversas podem colocar a vida em risco ou ter um desfecho fatal. Tais acontecimentos são pouco frequentes ou menos frequentes que os pouco frequentes.
- \*\* Reação cutânea mão-pé corresponde a síndrome eritrodisestesia palmo-plantar no MedDRA.
- Foram notificados casos no período pós-comercialização.

#### Informações adicionais sobre determinadas reações adversas medicamentosas

##### *Insuficiência cardíaca congestiva*

Em ensaios clínicos da responsabilidade da empresa, a insuficiência cardíaca congestiva foi notificada como um acontecimento adverso em 1,9% dos doentes tratados com sorafenib (N=2276). No estudo 11213 (CCR) foram notificados acontecimentos adversos consistentes com a insuficiência cardíaca congestiva em 1,7% dos doentes tratados com sorafenib e em 0,7% dos que tomaram placebo. No estudo 100554 (CHC), estes acontecimentos foram notificados em 0,99% dos doentes tratados com sorafenib e em 1,1% dos que tomaram placebo.

##### *Informações adicionais em populações especiais*

Em ensaios clínicos, ocorreram certas reações adversas medicamentosas como reação cutânea mão-pé, diarreia, alopecia, diminuição do peso, hipertensão, hipocalcemia e queratoacantoma/carcinoma das células escamosas da pele com uma frequência consideravelmente mais elevada em doentes com carcinoma diferenciado da tireoide em comparação com os doentes nos estudos de carcinomas de células renais e hepatocelular.

#### Alterações dos testes laboratoriais em doentes com CHC (estudo 3) e com CCR (estudo 1)

Foi notificado, com muita frequência, um aumento da lipase e amilase. Ocorreram elevações da lipase de grau 3 ou 4 CTCAE em 11% e em 9% dos doentes do grupo sorafenib no estudo 1 (CCR) e no estudo 3 (CHC), respetivamente, em comparação com 7% e 9% dos doentes do grupo placebo. Foram notificadas elevações da amilase de grau 3 ou 4 CTCAE em 1% e em 2% dos doentes do grupo sorafenib no estudo 1 e no estudo 3, respetivamente, em comparação com 3% dos doentes em cada grupo placebo. Nos doentes tratados com sorafenib foi notificada pancreatite clínica, em 2 de 451 doentes (CTCAE de grau 4) no estudo 1, em 1 de 297 doentes (CTCAE de grau 2) no estudo 3, e em 1 de 451 doentes (CTCAE de grau 2) no grupo placebo no estudo 1.

Hipofosfatemia constituiu uma observação laboratorial muito comum, observada em 45% e em 35% dos doentes tratados com sorafenib em comparação com 12% e 11% dos doentes placebo no estudo 1 e no estudo 3, respetivamente. No estudo 1 ocorreu hipofosfatemia de grau 3 CTCAE (1 - 2 mg/dl) em 13% dos doentes tratados com sorafenib e em 3% dos doentes do grupo placebo, e no estudo 3 em

11% dos doentes tratados com sorafenib e em 2% dos doentes do grupo placebo. No estudo 1 não houve casos notificados de hipofosfatemia de grau 4 CTCAE (< 1 mg/dl) quer nos doentes tratados com sorafenib quer com placebo, e no estudo 3 houve 1 caso no grupo placebo. Não se conhece a etiologia da hipofosfatemia associada ao sorafenib.

Alterações laboratoriais CTCAE de grau 3 ou 4 que ocorreram em  $\geq 5\%$  dos doentes tratados com sorafenib incluíram linfopenia e neutropenia.

Foi notificada hipocalcemia em 12% e 26,5% dos doentes tratados com sorafenib em comparação com 7,5% e 14,8% dos doentes em placebo no estudo 1 e no estudo 3, respetivamente. A maioria das notificações de hipocalcemia foi de grau baixo (CTCAE de grau 1 e 2). A hipocalcemia de grau 3 de CTCAE (6,0 – 7,0 mg/dl) ocorreu em 1,1% e 1,8% dos doentes tratados com sorafenib e em 0,2% e 1,1% dos doentes do grupo do placebo e a hipocalcemia de grau 4 de CTCAE (< 6,0 mg/dl) ocorreu em 1,1% e 0,4% dos doentes tratados com sorafenib e em 0,5% e 0% dos doentes do grupo do placebo nos estudos 1 e 3, respetivamente. Não se conhece a etiologia da hipocalcemia associada ao sorafenib.

Nos estudos 1 e 3, foi observada uma diminuição de potássio respetivamente em 5,4% e 9,5% dos doentes tratados com sorafenib em comparação com 0,7% e 5,9% dos doentes em placebo. A maioria das notificações de hipocaliemia foi de grau baixo (CTCAE de grau 1). Nestes estudos ocorreu hipocaliemia de grau 3 de CTCAE em 1,1% e 0,4% dos doentes tratados com sorafenib e em 0,2% e 0,7% dos doentes do grupo do placebo. Não houve notificações de hipocaliemia de grau 4 de CTCAE.

#### Anomalias de testes laboratoriais em doentes com CDT (estudo 5)

Foi notificada hipocalcemia em 35,7% dos doentes tratados com sorafenib em comparação com 11,0% dos doentes tratados com placebo. A maioria das notificações de hipocalcemia foi de grau baixo. A hipocalcemia de grau 3 de CTCAE ocorreu em 6,8% dos doentes tratados com sorafenib e em 1,9% dos doentes do grupo do placebo e a hipocalcemia de grau 4 de CTCAE ocorreu em 3,4% dos doentes tratados com sorafenib e em 1,0% dos doentes do grupo do placebo.

Outras anomalias laboratoriais clinicamente relevantes observadas no estudo 5 são apresentadas no quadro 2.

**Quadro 2: Anomalias de testes laboratoriais emergentes do tratamento notificadas em doentes com CDT (estudo 5) durante o período em dupla ocultação**

Parâmetro laboratorial, (em % de amostras investigadas)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Todos os graus*	Grau 3*	Grau 4*	Todos os graus*	Grau 3*	Grau 4*
Doenças do sangue e do sistema linfático						
Anemia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Linfopenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Doenças do metabolismo e da nutrição						
Hipocaliemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Afeções hepatobiliares						
Aumento da bilirrubina	8,7	0	0	4,8	0	0
Aumento da ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Aumento da AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Exames complementares de diagnóstico						
Aumento da amilase	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Aumento da lipase	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

\* Critérios de Terminologia Frequente para Acontecimentos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), versão 3.0

\*\* A etiologia da hipofosfatemia associada a sorafenib não é conhecida

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Não existe tratamento específico para a sobredosagem com sorafenib. A dose mais elevada de sorafenib estudada clinicamente é de 800 mg duas vezes ao dia. Os acontecimentos adversos observados com esta dose foram principalmente diarreia e acontecimentos dermatológicos. Na eventualidade de suspeita de sobredosagem, sorafenib deve ser suspenso e instituído tratamento de suporte quando necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EX02

Sorafenib é um inibidor multiquinase que demonstrou propriedades antiproliferativas e antiangiogénicas tanto *in vitro* como *in vivo*.

## Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

Sorafenib é um inibidor multiquinase que diminui a proliferação das células tumorais *in vitro*. Sorafenib inibe o crescimento tumoral de um largo espectro de xenotransplantes tumorais humanos em ratinhos atímicos acompanhado por uma redução da angiogénese tumoral. Sorafenib inibe a atividade de alvos presentes nas células tumorais (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT e FLT-3) e na vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-β). As RAF quinases são quinases serina/treonina, enquanto que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-β são recetores quinase tirosina.

## Eficácia clínica

A segurança e eficácia clínica de sorafenib foram estudadas em doentes com carcinoma hepatocelular (CHC), em doentes com carcinoma de células renais avançado (CCR) e em doentes com carcinoma diferenciado da tiroide (CDT).

## Carcinoma hepatocelular

O estudo 3 (estudo 100554) foi um estudo de Fase III, internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em 602 doentes com carcinoma hepatocelular. As características basais da doença e demográficas eram comparáveis entre o grupo sorafenib e o grupo placebo relativamente ao estado ECOG (estado 0: 54% vs 54%; estado 1: 38% vs 39%; estado 2: 8% vs 7%), estágio TMN (estádio I: < 1% vs < 1%; estágio II: 10,4% vs 8,3%; estágio III: 37,8% vs 43,6%; estágio IV: 50,8% vs 46,9%), e estágio BCLC (estádio B: 18,1% vs 16,8%; estágio C: 81,6% vs 83,2%; estágio D: < 1% vs 0%).

O estudo foi interrompido após uma análise interina planeada da SG ter cruzado o limite pré-especificado da eficácia. Esta análise da SG mostrou uma vantagem estatisticamente significativa de sorafenib sobre placebo para a SG (HR: 0,69, p = 0,00058, ver quadro 3).

Existem dados limitados deste estudo em doentes com compromisso hepático Child Pugh B e apenas foi incluído um doente com Child Pugh C.

## **Quadro 3: Resultados de eficácia do estudo 3 (estudo 100554) no carcinoma hepatocelular**

Parâmetro de eficácia	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Valor-P	HR (IC 95%)
Sobrevivência Global (SG) [mediana, semanas (IC 95%)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Tempo para Progressão (TPP) [mediana, semanas (IC 95%)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

IC=intervalo de confiança, HR= taxa de risco (sorafenib sobre placebo)

\* estatisticamente significativo uma vez que o valor-p foi inferior ao limite pré-especificado de interrupção de O'Brien Fleming de 0,0077

\*\* revisão radiológica independente

Um segundo estudo de Fase III, internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (Estudo 4, 11849) avaliou o benefício clínico de sorafenib em 226 doentes com carcinoma hepatocelular avançado. Este estudo, realizado na China, Coreia e Taiwan confirmou as observações do Estudo 3 no que diz respeito ao perfil favorável de benefício-risco do sorafenib (HR (SG): 0,68, p = 0,01414).

Nos fatores pré-especificados de estratificação (estado ECOG, presença ou ausência de invasão vascular macroscópica e/ou disseminação extra-hepática do tumor) de ambos os Estudos 3 e 4, a HR

favoreceu consistentemente sorafenib sobre placebo. As análises exploratórias de subgrupo sugeriram um efeito de tratamento menos pronunciado para os doentes com metástases à distância na linha de base.

### Carcinoma de células renais

A segurança e eficácia de sorafenib no tratamento do carcinoma de células renais avançado (CCR) foram estudadas em dois estudos clínicos:

O estudo 1 (estudo 11213) foi um estudo de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em 903 doentes. Apenas foram incluídos doentes com evidente carcinoma das células renais e risco MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) baixo e intermédio. Os critérios de avaliação primários foram a sobrevivência global e a sobrevivência sem progressão (SSP). Aproximadamente metade dos doentes teve 0 na escala de estado de desempenho ECOG e metade dos doentes apresentavam-se no grupo de prognóstico baixo do MSKCC.

A SSP foi avaliada através de uma revisão radiológica cega independente, utilizando os critérios RECIST. A análise SSP foi realizada aos 342 acontecimentos em 769 doentes. A mediana da SSP foi de 167 dias para os doentes aleatorizados a sorafenib em comparação com 84 dias para os doentes do grupo placebo (HR = 0,44; IC 95%: 0,35 - 0,55;  $p < 0,000001$ ). A idade, o grupo de prognóstico MSKCC, ED ECOG e a terapêutica anterior não afetaram a dimensão do efeito do tratamento.

Foi realizada uma análise interina da sobrevivência global (segunda análise interina) às 367 mortes em 903 doentes. O valor alfa nominal para esta análise foi de 0,0094. A mediana da sobrevivência foi de 19,3 meses para os doentes aleatorizados a sorafenib em comparação com 15,9 meses para os doentes placebo (HR = 0,77; IC 95%: 0,63 - 0,95;  $p = 0,015$ ). No momento desta análise, cerca de 200 doentes tinham passado do grupo placebo para o tratamento com sorafenib.

O estudo 2 foi um estudo de descontinuação de Fase II em doentes com metástases malignas incluindo CCR. Os doentes com doença estável tratados com sorafenib foram aleatorizados a placebo ou continuaram o tratamento com sorafenib. A sobrevivência sem progressão nos doentes com CCR foi significativamente superior no grupo sorafenib (163 dias) que no grupo placebo (41 dias) ( $p = 0,0001$ , HR = 0,29).

### Carcinoma diferenciado da tiroide (CDT)

O estudo 5 (estudo 14295) foi um ensaio de Fase III, internacional, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em 417 doentes com CDT localmente avançado ou metastático, refratário ao iodo radioativo. A sobrevivência sem progressão (SSP), avaliada por uma revisão radiológica independente com ocultação utilizando os critérios RECIST, foi o critério de avaliação primário do estudo. Os critérios de avaliação secundários incluíram a sobrevivência global (SG), taxa de resposta tumoral e duração da resposta. Após progressão, foi permitido que os doentes recebessem sorafenib sem ocultação.

Os doentes foram incluídos no estudo se tivessem progressão no período de 14 meses após a inclusão e tivessem um CDT refratário ao iodo radioativo (IRA). O CDT refratário ao IRA foi definido como tendo uma lesão sem captação de iodo num exame com IRA, ou como recebendo IRA cumulativo  $\geq 22,2$  GBq, ou como apresentando progressão após tratamento com IRA no período de 16 meses após a inclusão ou após dois tratamentos com IRA com um intervalo de 16 meses entre eles.

As características basais demográficas e dos doentes foram bem equilibradas nos dois grupos de tratamento. Observaram-se metástases nos pulmões em 86% dos doentes, nos gânglios linfáticos em 51% e no osso em 27%. A atividade cumulativa mediana de iodo radioativo libertado antes da inclusão foi aproximadamente de 14,8 Gbq. A maioria dos doentes tinha carcinoma papilar (56,8%), seguido de carcinoma folicular (25,4%) e de carcinoma mal diferenciado (9,6%).

O tempo mediano de SSP foi de 10,8 meses no grupo de sorafenib em comparação com 5,8 meses no grupo do placebo (HR=0,587; Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 0,454; 0,758; valor  $p$  unilateral  $<0,0001$ ).



O efeito de sorafenib na SSP foi consistente independentemente da região geográfica, idade superior ou inferior a 60 anos, sexo, subtipo histológico e presença ou ausência de metástases ósseas.

Numa análise de sobrevivência global realizada 9 meses após os dados de *cut-off* para a análise de final de SSP, não se observou uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global entre os grupos de tratamento (HR=0,884, IC 95%: 0,633; 1,236, valor p unilateral de 0,236). A SG mediana não foi atingida no braço de sorafenib e foi de 36,5 meses no braço para o placebo. Cento e cinquenta (75%) doentes aleatorizados para o placebo e 61 (30%) doentes aleatorizados para sorafenib receberam sorafenib sem ocultação.

A duração mediana da terapêutica no período em dupla ocultação foi de 46 semanas (intervalo de 0,3-135) em doentes medicados com sorafenib e de 28 semanas (intervalo de 1,7-132) em doentes aos quais foi administrado placebo.

Não se observou resposta completa (RC) de acordo com RECIST. A taxa de resposta global (RC + resposta parcial (RP)) por avaliação radiológica independente foi mais elevada no grupo de sorafenib (24 doentes, 12,2%) do que no grupo do placebo (1 doente, 0,5%), valor p unilateral <0,0001. A duração mediana da resposta foi de 309 dias (IC 95%: 226; 505 dias) nos doentes tratados com sorafenib que tiveram uma RP.

A análise de subgrupos *post-hoc* em função do tamanho máximo do tumor revelou um efeito do tratamento sobre a SSP a favor do sorafenib em relação ao placebo em doentes com um tamanho máximo do tumor de 1,5 cm ou maior (HR 0,54 (IC 95%: 0,41-0,71)) enquanto que foi notificado um efeito numericamente inferior em doentes com um tamanho máximo do tumor de menos de 1,5 cm (HR 0,87 (IC 95%: 0,40-1,89)).

A análise de subgrupos *post-hoc* para os sintomas do carcinoma da tiroide no estado basal revelou um efeito do tratamento sobre a SSP a favor do sorafenib em relação ao placebo para os doentes sintomáticos e assintomáticos. O HR da sobrevivência sem progressão foi de 0,39 (IC 95%: 0,21 – 0,72) para os doentes com sintomas no estado basal e 0,60 (IC 95%: 0,45 – 0,81) para os doentes sem sintomas no estado basal.

#### Prolongamento do intervalo QT

Num estudo de farmacologia clínica, foram registadas medições do QT/QTc em 31 doentes na linha de base (pré-tratamento) e pós-tratamento. Após um ciclo de tratamento de 28 dias, no momento de concentração máxima do sorafenib, o QTcB foi prolongado em  $4 \pm 19$  mseg e o QTcF em  $9 \pm 18$  mseg, quando comparado ao tratamento com placebo no estado basal. Nenhum indivíduo apresentou um QTcB ou QTcF >500 mseg durante a monitorização do ECG pós-tratamento (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma da pélvis renal e do rim (excluindo nefroblastoma, nefroblastomatose, sarcoma das células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular renal e tumor rabdoide do rim), carcinoma do ducto biliar intra-hepático e do fígado (excluindo hepatoblastoma) e carcinoma diferenciado da tiroide (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção e distribuição

Após a administração de comprimidos de sorafenib a biodisponibilidade média relativa é de 38 – 49% quando comparada com uma solução oral. A biodisponibilidade absoluta não é conhecida. Após administração oral, o sorafenib alcança o pico da concentração plasmática em aproximadamente

3 horas. Quando administrado com uma refeição rica em gorduras, a absorção de sorafenib foi reduzida em 30% em comparação com a administração em jejum.

A média da  $C_{max}$  e AUC aumentaram menos que proporcionalmente com doses para além de 400 mg administradas duas vezes ao dia. A ligação do sorafenib às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* é de 99,5%.

A administração de doses múltiplas de sorafenib durante 7 dias resultou numa acumulação de 2,5 a 7 vezes em comparação com a administração de doses únicas. As concentrações plasmáticas de sorafenib no estado estacionário são alcançadas no prazo de 7 dias, com uma relação pico vale de concentrações médias inferior a 2.

As concentrações de sorafenib no estado estacionário, administrado na dose de 400 mg duas vezes ao dia, foram avaliadas em doentes com CDT, CCR e CHC. A concentração média mais elevada foi observada em doentes com CDT (aproximadamente o dobro das que foram observadas em doentes com CCR e CHC), embora a variabilidade fosse alta em todos os tipos de tumores. Desconhece-se o motivo para o aumento da concentração em doentes com CDT.

### Biotransformação e eliminação

A semivida de eliminação do sorafenib é de aproximadamente 25 – 48 horas. O sorafenib é metabolizado principalmente no fígado e sofre metabolismo oxidativo, mediado pelo CYP3A4, assim como glucoronidação mediada pelo UGT1A9. Os conjugados de sorafenib podem dissociar-se no trato gastrointestinal pela atividade da glucuronidase bacteriana, permitindo a reabsorção da substância ativa não conjugada. Foi demonstrado que a coadministração de neomicina interfere com este processo, diminuindo a biodisponibilidade média do sorafenib em 54%.

No estado estacionário, o sorafenib representa cerca de 70 - 85% dos analitos circulantes no plasma. Foram identificados 8 metabolitos do sorafenib, dos quais cinco foram detetados no plasma. O principal metabolito circulante do sorafenib no plasma, a piridina N-óxido, apresenta uma potência *in vitro* semelhante à do sorafenib. No estado estacionário este metabolito representa cerca de 9 - 16% dos analitos circulantes.

Após a administração oral de uma dose de 100 mg de uma formulação de sorafenib em solução, 96% da dose foi recuperada no prazo de 14 dias, com 77% da dose excretada nas fezes, e 19% da dose excretada na urina na forma de metabolitos glucoronidados. O sorafenib não alterado, representando 51% da dose, foi encontrado nas fezes mas não na urina indicando que a excreção biliar da substância ativa inalterada pode contribuir para a eliminação do sorafenib.

### Farmacocinética em populações especiais

As análises de dados demográficos sugerem que não existe relação entre a farmacocinética e a idade (até 65 anos), sexo ou peso corporal.

### População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética do sorafenib em doentes pediátricos.

### Raça

Não existem diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética entre indivíduos Caucasianos e Asiáticos.

### Compromisso renal

Em quatro estudos clínicos de Fase I, a exposição no estado estacionário ao sorafenib foi semelhante em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado em comparação com a exposição em doentes com a função renal normal. Num estudo de farmacologia clínica (dose única de 400 mg de sorafenib), não se observou relação entre a exposição ao sorafenib e a função renal em indivíduos com função renal normal, compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Não existem dados para doentes necessitando de diálise.

### Compromisso hepático

Em doentes com carcinoma hepatocelular (CHC) com compromisso hepático Child Pugh A ou B (ligeiro a moderado), os valores de exposição foram comparáveis e dentro do intervalo observado nos doentes sem compromisso hepático. As farmacocinéticas do sorafenib em doentes sem CHC Child Pugh A e B foram semelhantes à farmacocinética nos voluntários saudáveis. Não existem dados para doentes com compromisso hepático Child Pugh C (grave). O sorafenib é principalmente eliminado através do fígado e a exposição pode encontrar-se aumentada nesta população de doentes.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O perfil de segurança pré-clínico do sorafenib foi avaliado em ratinhos, ratos, cães e coelhos. Os estudos de toxicidade de dose repetida revelaram alterações (degenerações e regenerações) em vários órgãos com exposições inferiores à exposição clínica antecipada (com base em comparações de AUC).

Após exposição repetida a cães jovens e em crescimento, com exposições abaixo da exposição clínica, foram observados efeitos sobre o osso e dentes. As alterações consistiram num espessamento irregular da placa de crescimento femoral, hipocelularidade da medula óssea próxima da placa de crescimento alterada e alterações da composição da dentina. Em cães adultos não foram induzidos efeitos similares.

Foi realizado o programa padrão de estudos de genotoxicidade e foram obtidos resultados positivos tais como um aumento de aberrações cromossómicas estruturais num ensaio *in vitro* em células de mamíferos (ovário de hamster chinês) para clastogenicidade na presença de ativação metabólica. O sorafenib não foi genotóxico no teste de Ames nem no ensaio *in vivo* de micronúcleos de rato. Um intermediário do processo de fabrico, que se encontra também presente na substância ativa final (< 0,15%), foi positivo para mutagénese num ensaio *in vitro* em células bacterianas (teste de Ames). Para além disso, o lote de sorafenib testado na bateria de genotoxicidade padrão incluía 0,34% de PAPE.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratinhos, houve casos de adenocarcinoma do cólon associado a hiperplasia e inflamação graves, e num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, houve casos de adenoma de células das ilhotas pancreáticas. As exposições sistémicas atingidas em ambos os estudos de carcinogenicidade foram inferiores às exposições clínicas em seres humanos na dose recomendada. Os casos observados foram em número reduzido e a relevância clínica destes achados é desconhecida.

Não foram realizados em animais estudos específicos com sorafenib para avaliação dos efeitos sobre a fertilidade. No entanto é de prever um efeito adverso sobre a fertilidade feminina e masculina pois os estudos de dose repetida em animais demonstraram alterações nos órgãos reprodutores masculinos e femininos com exposições inferiores à exposição clínica antecipada (com base na AUC). As alterações típicas consistiram em sinais de degeneração e retardação dos testículos, epidídimos, próstata e vesícula seminal de ratos. Os ratos fêmea apresentaram necrose central dos corpos lúteos e paragem do desenvolvimento folicular nos ovários. Os cães apresentaram degeneração tubular nos testículos e oligospermia.

O sorafenib demonstrou ser embriotóxico e teratogénico quando administrado a ratos e coelhos com exposições inferiores à exposição clínica. Os efeitos observados incluem diminuição dos pesos

corporais materno e fetal, um aumento do número de absorções fetais e um aumento do número de malformações externas e viscerais.

Os estudos para Avaliação do Risco Ambiental demonstraram que o tosilato de sorafenib tem o potencial para ser persistente, bioacumulável e tóxico para o ambiente. A informação sobre a Avaliação do Risco Ambiental está disponível no EPAR deste medicamento (ver secção 6.6).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Croscarmellose sódica  
Celulose microcristalina  
Hipromelose  
Laurilsulfato de sódio  
Estearato de magnésio

#### Revestimento do comprimido:

Hipromelose  
Macrogol (3350)  
Dióxido de titânio (E 171)  
Óxido de ferro vermelho (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 25°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

112 (4 x 28) comprimidos revestidos por película em blister transparentes (PP/Alumínio).

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Este medicamento pode constituir um risco potencial para o ambiente. Qualquer medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

## **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/342/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de julho de 2006

Data da última renovação: 29 de junho de 2011

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer actualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nexavar 200 mg comprimidos revestidos por película  
sorafenib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido contém 200 mg de sorafenib (na forma de tosilato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

112 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

<b>11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b>
---

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

<b>12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b>
---

EU/1/06/342/001

<b>13. NÚMERO DO LOTE</b>
---------------------------

Lot

<b>14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO</b>
---

<b>15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>
----------------------------------

Nexavar 200 mg

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Nexavar 200 mg comprimidos  
sorafenib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bayer (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

SEG  
TER  
QUA  
QUI  
SEX  
SAB  
DOM

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Nexavar 200 mg comprimidos revestidos por película sorafenib

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Nexavar e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Nexavar
3. Como tomar Nexavar
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Nexavar
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Nexavar e para que é utilizado**

Nexavar é utilizado para tratar o cancro do fígado (*carcinoma hepatocelular*).

Nexavar é também utilizado para tratar o cancro dos rins (*carcinoma de células renais avançado*) numa fase avançada quando os tratamentos usuais não ajudaram a parar a doença ou são considerados inadequados.

Nexavar é utilizado para tratar o cancro da tiroide (*carcinoma diferenciado da tiroide*).

Nexavar é denominado um *inibidor multiquinase*. Atua reduzindo a velocidade de crescimento das células cancerígenas e cortando o fornecimento de sangue que mantém o crescimento das células cancerígenas.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Nexavar**

##### **Não tome Nexavar**

- **Se tem alergia** ao sorafenib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Nexavar.

##### **Tome especial cuidado com Nexavar**

- **Se apresentar problemas de pele.** Nexavar pode causar erupções e reações cutâneas (na pele), especialmente nas mãos e pés. Estas podem normalmente ser tratadas pelo seu médico. Se não puderem, o seu médico poderá interromper ou suspender o tratamento com Nexavar.
- **Se tem tensão arterial elevada.** Nexavar pode aumentar a pressão sanguínea, e o seu médico irá usualmente monitorizar a sua pressão sanguínea podendo receitar-lhe um medicamento para tratar a pressão sanguínea elevada.
- **Se tiver ou tiver tido um aneurisma** (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) **ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.**
- **Se tem diabetes.** Os níveis de açúcar no sangue em doentes diabéticos devem ser verificados regularmente, a fim de avaliar se a dosagem do medicamento antidiabético necessita de ser ajustada para minimizar o risco de níveis baixos de açúcar no sangue.

- **Se apresentar algum problema hemorrágico (perda de sangue) ou está a tomar varfarina ou fenprocumom.** O tratamento com Nexavar pode aumentar o risco de hemorragias. Se está a tomar varfarina ou fenprocumom, medicamentos que fluidificam o sangue para prevenir coágulos sanguíneos, poderá existir um maior risco de hemorragias.
- **Se apresentar dor no peito ou problemas de coração.** O seu médico pode decidir interromper o tratamento ou suspendê-lo.
- **Se tem uma doença do coração,** tal como um sinal elétrico anormal denominado “prolongamento do intervalo QT”.
- **Se vai ser submetido a alguma cirurgia, ou se foi operado recentemente.** Nexavar pode afetar a cicatrização de feridas. Em princípio, o tratamento com Nexavar será suspenso se for ter uma operação. O seu médico decidirá quando irá começar novamente o tratamento com Nexavar.
- **Se está a tomar irinotecano ou se lhe estão a administrar docetaxel,** que são também medicamentos para o cancro. Nexavar pode aumentar os efeitos e, em particular, os efeitos indesejáveis destes medicamentos.
- **Se está a tomar Neomicina ou outros antibióticos.** O efeito de Nexavar pode estar diminuído.
- **Se sofre de insuficiência grave do fígado.** Poderá sentir efeitos indesejáveis mais graves ao tomar este medicamento.
- **Se tiver diminuição da função renal.** O seu médico irá vigiar o seu equilíbrio hídrico e eletrolítico.
- **Fertilidade.** Nexavar pode reduzir a fertilidade tanto nos homens como nas mulheres. Se está preocupado, fale com o seu médico.
- Durante o tratamento podem surgir **buracos na parede do intestino** (*perfuração gastrointestinal*) (ver secção 4: Efeitos Indesejáveis Possíveis). Neste caso, o seu médico irá interromper o tratamento.
- **Se tiver cancro da tiroide.** O seu médico controlará os níveis sanguíneos do cálcio e da hormona tiroideia.
- **Se tiver os seguintes sintomas, contacte imediatamente o seu médico, pois pode ser uma doença potencialmente fatal:** náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, câibras musculares, convulsões, turvação da urina e cansaço. Estas podem ser causadas por um grupo de complicações metabólicas que podem ocorrer durante o tratamento do cancro resultantes da degradação das células cancerosas que foram destruídas (Síndrome de lise tumoral (SLT)) e podem levar a alterações na função renal e insuficiência renal aguda (ver também a secção 4: Efeitos Indesejáveis Possíveis).

**Informe o seu médico se tiver algum destes efeitos.** Poderá necessitar de tratamento para os mesmos, ou o seu médico pode decidir alterar a dose de Nexavar, ou parar o tratamento (ver também secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis).

### **Crianças e adolescentes**

Não foram ainda realizados estudos em crianças e adolescentes com Nexavar.

### **Outros medicamentos e Nexavar**

Alguns medicamentos podem afetar Nexavar, ou ser afetados por ele. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar algum dos medicamentos da lista ou outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica:

- Rifampicina, Neomicina ou outros medicamentos utilizados para tratar infeções (**antibióticos**)
- Hipericão, um tratamento à base de plantas para a **depressão**
- Fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital, tratamentos para a **epilepsia** e outras situações
- Dexametasona, um **corticosteroide** utilizado em várias situações
- Varfarina ou fenprocumom, anticoagulantes utilizados para **prevenir coágulos sanguíneos**
- Doxorrubicina, capecitabina, docetaxel, paclitaxel e irinotecano, também usados no **tratamento do cancro**
- Digoxina, um tratamento para a **insuficiência cardíaca** ligeira a moderada

### **Gravidez e amamentação**

**Evite ficar grávida enquanto está a ser tratada com Nexavar.** Se puder engravidar, utilize uma contraceção adequada durante o tratamento. Se engravidar durante o tratamento com Nexavar, informe imediatamente o seu médico que decidirá se o tratamento deve continuar.

**Durante o tratamento com Nexavar não deve amamentar,** pois este medicamento pode interferir com o crescimento e desenvolvimento do seu bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não existem evidências que o Nexavar possa afetar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

### **Nexavar contém sódio**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Nexavar**

**A dose recomendada de Nexavar em adultos é de 2 comprimidos de 200 mg, duas vezes ao dia.** Isto é equivalente a uma dose diária de 800 mg ou a quatro comprimidos por dia.

**Engula os comprimidos de Nexavar com um copo de água,** sem alimentos ou com uma refeição com pouca ou moderada gordura. Não tome este medicamento com refeições com muita gordura, pois isso pode tornar Nexavar menos eficaz. Se tenciona tomar uma refeição com um teor elevado em gorduras, tome os comprimidos pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois da refeição. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

É importante tomar este medicamento à mesma hora todos os dias, de modo a que haja uma quantidade constante na corrente sanguínea.

De um modo geral, continuará a tomar este medicamento enquanto tiver benefícios clínicos e não tiver efeitos indesejáveis inaceitáveis.

### **Se tomar mais Nexavar do que deveria**

**Informe imediatamente o seu médico** no caso de você (ou outra pessoa) ter tomado mais do que a dose prescrita. Tomar muito Nexavar faz com que possa ter mais efeitos indesejáveis ou efeitos indesejáveis mais graves, especialmente diarreia e reações cutâneas. O seu médico pode dizer-lhe para parar de tomar este medicamento.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Nexavar**

Se se esqueceu de uma dose, tome-a logo que se lembre. Se forem quase horas da próxima dose, esqueça a dose em falta e continue como normalmente. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Este medicamento também pode afetar os resultados de algumas análises ao sangue.

### **Muito frequentes:**

podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- diarreia
- sentir-se enjoado (*náuseas*)
- sentir-se fraco ou cansado (*fadiga*)
- dor (incluindo dor na boca, dor no abdómen (barriga), dor de cabeça, dor óssea, dor tumoral)



- perda de cabelo (*alopecia*)
- palmas das mãos ou solas dos pés vermelhas ou dolorosas (*reação mão-pé da pele*)
- comichão ou erupção na pele
- vômitos
- sangramento (incluindo sangramento no cérebro, parede do intestino e trato respiratório; *hemorragia*)
- pressão sanguínea alta ou aumento da pressão sanguínea (*hipertensão*)
- infecções
- perda de apetite (*anorexia*)
- prisão de ventre
- dor nas articulações (*artralgia*)
- febre
- perda de peso
- pele seca

### **Frequentes:**

podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- sintomas do tipo gripal
- indigestão (*dispepsia*)
- dificuldade em engolir (*disfagia*)
- boca seca ou inflamada, dor na língua (*estomatite e inflamação das mucosas*)
- níveis baixos de cálcio no sangue (*hipocalcemia*)
- níveis baixos de potássio no sangue (*hipocaliemia*)
- níveis baixos de açúcar no sangue (*hipoglicemia*)
- dores nos músculos (*mialgia*)
- alteração das sensações nos dedos das mãos e pés incluindo formigues ou dormência (*neuropatia sensorial periférica*)
- depressão
- problemas de ereção (*impotência*)
- alteração da voz (*disfonia*)
- acne
- pele seca, inflamada ou com descamações (*dermatite, descamação da pele*)
- insuficiência cardíaca
- ataque cardíaco (*enfarte do miocárdio*) ou dor no peito
- zumbidos (*sons nos ouvidos*)
- insuficiência renal
- níveis anormalmente elevados de proteína na urina (*proteinúria*)
- fraqueza geral ou perda de força (*astenia*)
- diminuição do número de glóbulos brancos (*leucopenia e neutropenia*)
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (*anemia*)
- número baixo de plaquetas no sangue (*trombocitopenia*)
- inflamação dos folículos pilosos (*foliculite*)
- glândula tireoideia pouco ativa (*hipotireoidismo*)
- níveis baixos de sódio no sangue (*hiponatremia*)
- alteração do sentido do paladar (*disgeusia*)
- vermelhidão da face e muitas vezes de outras zonas da pele (*rubor*)
- corrimento nasal (*rinorreia*)
- azia (*doença do refluxo gastroesofágico*)
- cancro da pele (*queratoacantomas/carcinoma das células escamosas da pele*)
- um espessamento da camada externa da pele (*hiperqueratose*)
- contração involuntária e súbita de um músculo (*espasmos musculares*)

### **Pouco frequentes:**

podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- inflamação do revestimento do estômago (*gastrite*)
- dor na barriga (*abdômen*) causada por pancreatite, inflamação da vesícula biliar e/ou canais biliares

- pele ou olhos amarelos (*icterícia*) causada por níveis elevados de pigmentos biliares (*hiperbilirrubinemia*)
- reações de tipo alérgico (incluindo reações cutâneas e urticária (erupção na pele com comichão)
- desidratação
- aumento dos seios (*ginecomastia*)
- dificuldade em respirar (*doença do pulmão*)
- eczema
- aumento da atividade da glândula tireoideia (*hipertiroidismo*)
- erupções múltiplas na pele (*eritema multiforme*)
- pressão sanguínea anormalmente alta
- buracos na parede do intestino (*perfuração gastrointestinal*)
- inchaço reversível na parte de trás do cérebro que pode estar associado a dores de cabeça, alterações da consciência, desmaio e sintomas visuais incluindo perda de visão (*leucoencefalopatia posterior reversível*)
- uma reação alérgica grave e súbita (*reação anafilática*)

#### **Raros:**

podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- reação alérgica com inchaço da pele (ex.: face, língua) que pode provocar dificuldade em respirar ou engolir (*angioedema*)
- ritmo cardíaco anormal (*prolongamento do QT*)
- inflamação do fígado, que pode originar náuseas, vômitos, dor abdominal e icterícia (*hepatite induzida pelo fármaco*)
- uma erupção tipo queimadura solar que pode ocorrer na pele previamente exposta a radioterapia e que pode ser grave (*reaparecimento da dermatite dos efeitos da radiação*)
- reações graves da pele e/ou mucosas que podem incluir bolhas dolorosas e febre, incluindo um descolamento extenso da pele (*síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica*)
- degradação muscular anormal que pode originar problemas nos rins (*rabdomiólise*)
- lesão dos rins, causando a perda de grandes quantidades de proteína (*síndrome nefrótica*)
- inflamação dos vasos sanguíneos da pele que pode resultar em erupção na pele (*vasculite leucocitoclástica*)

**Desconhecido:** frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- função diminuída do cérebro que pode estar associada com ex.: sonolência, alterações de comportamento ou confusão (*encefalopatia*)
- uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (*aneurismas e dissecções das artérias*).
- náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, câibras musculares, convulsões, turvação da urina e cansaço (*Síndrome de lise tumoral (SLT)*) (ver secção 2).

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Nexavar**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

**Não utilize este medicamento após o prazo de validade** impresso na embalagem exterior e em cada um dos blisters após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar este medicamento acima de 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Nexavar**

- A substância **ativa** é o sorafenib. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de sorafenib (na forma de tosilato).
- Os **outros** componentes são:  
Núcleo do comprimido: croscarmelose sódica, celulose microcristalina, hipromelose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio.  
Revestimento do comprimido: hipromelose, macrogol, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro vermelho (E 172).

### **Qual o aspeto de Nexavar e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Nexavar 200 mg são vermelhos, facetados e redondos com a cruz Bayer numa das faces e “200” na outra face. Apresentam-se em embalagens calendário de 112 comprimidos: quatro blisters transparentes de 28 comprimidos cada.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Alemanha

### **Fabricante**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**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 23 130 500

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.