|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Nexavar, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/000690/IB/0060/G).  Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexavar> |

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Nexavar 200 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Un comprimat filmat conţine sorafenib 200 mg (ca tosilat).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimate filmate (comprimate).

Comprimate filmate de culoare roşie, rotunde, faţetate, biconvexe, având crucea Bayer pe o parte şi „200” pe cealaltă parte.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Carcinom hepatocelular

Nexavar este indicat pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (vezi pct. 5.1)

Carcinom cu celule renale

Nexavar este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu carcinom cu celule renale în stadiu avansat care nu au răspuns la terapia anterioară pe bază de interferon-alfa sau de interleukină-2 sau care nu se califică pentru aceste terapii.

Carcinom tiroidian diferențiat

Nexavar este indicat pentru tratamentul pacienților cu carcinom tiroidian diferențiat (papilar/folicular/cu celule Hürthle) progresiv, local avansat sau metastatic, refractar la tratamentul cu iod radioactiv.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu Nexavar se va efectua sub supravegherea unui medic specializat in terapia anticanceroasă.

Doze

Doza de Nexavar recomandată pentru adulţi este de 400 mg sorafenib (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg).

Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Ajustări ale dozei

În vederea controlului reacţiilor adverse suspectate, se poate impune întreruperea sau scăderea dozei de sorafenib.

În cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului hepatocelular (CHC) și al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat (CCR), doza de Nexavar va fi redusă la două comprimate de sorafenib 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

În cazul în care este necesară scăderea dozei în timpul tratamentului carcinomului tiroidian diferențiat (CTD), doza de Nexavar va fi scăzută la 600 mg sorafenib zilnic în doze divizate (două comprimate de 200 mg și un comprimat de 200 mg la interval de douăsprezece ore).

Dacă este necesară scăderea suplimentară a dozei, doza de Nexavar poate fi scăzută la 400 mg sorafenib zilnic, în doze divizate (două comprimate de 200 mg la interval de douăsprezece ore) și în cazul în care este necesară scăderea ulterioară a dozei, la un comprimat de 200 mg o dată pe zi. După ameliorarea reacțiilor adverse non-hematologice, doza de Nexavar poate fi crescută.

*Copii şi adolescenţi*

Siguranţa şi eficacitatea Nexavar la copii şi adolescenţi cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani).

*Insuficienţa renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară , moderată sau severă. Nu există date disponibile privind pacienţii care necesită dializă (vezi pct. 5.2).

Se recomandă monitorizarea echilibrului hidro-electrolitic la pacienţii cu risc de insuficienţă renală.

*Insuficienţa hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată (Child-Pugh grad A sau B). Nu există date privind pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh grad C; vezi pct. 4.4 şi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Se recomandă ca sorafenib să se administreze fără alimente sau cu o masă cu conţinut scăzut sau mediu de grăsimi. Dacă pacientul intenţionează să aibă o masă bogată în grăsimi, comprimatele de sorafenib trebuie administrate cu cel puţin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Comprimatele trebuie înghiţite cu un pahar cu apă.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Toxicitate cutanată

Cele mai frecvente reacţii adverse datorate sorafenib sunt sindromul mână-picior (eritrodisestezia palmoplantară) şi erupţia cutanată (rash). Erupţia cutanată şi sindromul mână-picior se încadrează în general în CTC (Common Toxicity Criteria) de gradul 1 şi 2 şi apar de regulă în timpul primelor şase săptămâni ale tratamentului cu sorafenib. Controlul toxicităţii cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea şi/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, încetarea tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Hipertensiune arterială

La pacienţii trataţi cu sorafenib s-a observat o creştere a incidenţei hipertensiunii arteriale. Hipertensiunea a fost în general uşoară până la moderată, a survenit la începutul perioadei de tratament şi a cedat la tratamentul standard cu antihipertensive. Tensiunea arterială va fi supravegheată în mod constant şi tratată, dacă este necesar, conform practicilor medicale standard. În cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Anevrisme și disecții arteriale

Utilizarea inhibitorilor căii VEGF la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Nexavar, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Hipoglicemie

În timpul tratamentului cu sorafenib au fost raportate scăderi ale glicemiei, în unele cazuri simptomatice clinic, care au necesitat spitalizare din cauza pierderii stării de conștiență. În cazul unei hipoglicemii simptomatice, tratamentul cu sorafenib trebuie întrerupt temporar. Nivelul glicemiei la pacienții diabetici trebuie verificat în mod regulat pentru a evalua dacă doza de medicament antidiabetic trebuie ajustată.

Hemoragie

Administrarea de sorafenib poate fi urmată de un risc hemoragic crescut. Dacă un eveniment hemoragic necesită intervenţie medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic

În cadrul unui studiu dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo studiul 1, (vezi pct. 5.1), incidenţa evenimentelor de ischemie cardiacă/infarct miocardic a fost mai mare în grupul tratat cu sorafenib (4,9 %) decât în grupul tratat cu placebo (0,4 %). In studiul 3 (vezi pct. 5.1) incidenţa ischemiei cardiace/infarct miocardic emergente tratamentului a fost de 2,7 % în grupul tratat cu sorafenib faţă de 1,3 % în grupul la care s-a administrat placebo. Din studii au fost excluşi pacienţii cu boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent. La pacienţii care dezvoltă ischemie cardiacă şi/sau infarct miocardic se va lua în considerare întreruperea sau încetarea tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Prelungirea Intervalului QT

S-a arătat că sorafenib prelungește intervalul QT/QTc (vezi pct. 5,1), ceea ce poate conduce la creşterea riscului de aritmii ventriculare. Utilizarea sorafenib trebuie să fie făcută cu precauţie la pacienţi cunoscuţi cu sau care pot dezvolta prelungirea intervalului QTc, precum pacienţii cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienţii trataţi cu doze cumulative mari de antraciline, pacienţii trataţi cu anumite medicamente antiaritmice sau alte produse medicamentoase care conduc la prelungirea intervalului QT, precum şi la pacienţii cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie. Când se utilizează sorafenib la aceşti pacienţi, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a electrocardiogramei şi a electroliţilor (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului.

Perforaţii gastro-intestinale

Perforaţia gastro-intestinală este un eveniment advers mai puţin frecvent şi a fost raportat la mai puţin de 1% dintre pacienţii care au luat sorafenib. În unele cazuri, aceasta nu s-a asociat cu tumoră intra-abdominală evidentă. Terapia cu sorafenib trebuie întreruptă ( vezi pct. 4.8).

Sindromul de liză tumorală (SLT)

Pe durata supravegherii ulterioare punerii pe piață, s-au raportat cazuri de SLT, unele fatale, la pacienții tratați cu sorafenib. Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și tratați imediat, conform indicațiilor clinice, și trebuie avută în vedere hidratarea profilactică.

Insuficienţa hepatică

Nu există date privind pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh grad C). Deoarece sorafenib este eliminat predominant pe cale hepatică, expunerea la medicament ar putea fi crescută în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.2 şi pct. 5.2).

Administrare concomitentă a warfarinei

Rar, la unii pacienţi la care s-a administrat warfarină în timpul terapiei cu sorafenib s-au constatat evenimente hemoragice sau creşteri ale INR-ului (International Normalised Ratio). La pacienţii la care se administrează concomitent warfarină sau fenprocumon se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice (vezi pct. 4.5 şi pct. 4.8).

Interacţiunea cu procesul de cicatrizare (vindecarea rănilor)

Nu s-au efectuat studii sistematice cu privire la interacţiunea sorafenib cu procesul de cicatrizare. Ca măsură de precauţie, la pacienţii care suferă intervenţii chirurgicale majore se recomandă întreruperea tratamentului cu sorafenib. Experienţa clinică privind intervalul de timp până la reiniţierea tratamentului după o intervenţie chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenţie chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

Vârstnici

S-au raportat cazuri de insuficienţă renală. Se va ține cont de monitorizarea funcţiei renale.

Interacţiuni medicamentoase

Se recomandă precauţie la administrarea concomitentă a sorafenib cu tipurile de compuşi cu metabolizare/eliminare mediate predominant de UGT1A1 (ca irinotecan) sau UGT1A9 (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudenţă atunci când se administrează sorafenib concomitent cu docetaxel (vezi pct. 4.5)

Administrarea concomitentă de neomicină sau alte antibiotice poate afecta major microflora gastro‑intestinală putând duce la scăderea biodisponibilităţii sorafenib (vezi pct. 4.5). Riscul reducerii concentraţiei plasmatice a sorafenib trebuie luat în considerare înaintea începerii tratamentului cu antibiotice.

A fost raportată o mortalitate crescută în cazul pacienţilor cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase trataţi cu sorafenib în combinaţie cu chemoterapii pe bază de platină. În două studii randomizate, pacienţii cu carcinom pulmonar cu celule non-mici investigaţi în sub-grupul de pacienţi cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase trataţi cu sorafenib suplimentar tratamentului cu carboplatină şi paclitaxel, HR-ul pentru rata de supravieţuire totală a fost 1,81 (95% IÎ 1,19-2,74) şi cu sorafenib suplimentar tratamentului cu gemcitabină şi cisplatin, HR-ul pentru rata de supravieţuire totală a fost 1,22 (95% IÎ 0.82; 1.80). Nu a fost identificată o cauză de mortalitate dominantă, dar o incidenţă crescută a insuficienţei respiratorii, recţii adverse precum hemoragii şi infecţii, au fost observate la pacienţii trataţi cu sorafenib suplimentar chemoterapiei pe bază de platină.

Atenționări specifice bolii

Cancer tiroidian diferențiat (CTD)

Înaintea inițierii tratamentului, se recomandă ca medicii să evalueze cu atenție prognosticul pentru fiecare pacient în parte, luând în considerare dimensiunea maximă a leziunii (vezi pct. 5.1 pentru leziuni < 1,5 cm), simptomele asociate bolii și rata progresiei.

Tratamentul reacțiilor adverse suspectate poate necesita întreruperea temporară a tratamentului cu sorafenib sau scăderea dozei. În studiul 5 (vezi pct. 5.1), la 37% dintre pacienți s-a întrerupt administrarea dozei, iar la 35% s-a efectuat scăderea dozei chiar din ciclul 1 de tratament cu sorafenib.

Scăderea dozei a avut numai parțial succes în ameliorarea reacțiilor adverse. Prin urmare, se recomandă evaluări repetate ale beneficiului și riscului, luând în considerare activitatea antitumorală și tolerabilitatea.

*Hemoragia în CTD*

Din cauza riscului potențial de hemoragie, infiltrația traheală, bronșică și esofagiană trebuie tratate cu terapie localizată înainte de administrarea sorafenib la pacienții cu CTD.

*Hipocalcemia în CTD*

Atunci când se utilizează sorafenib la pacienți cu CTD, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine de calciu. În studiile clinice, hipocalcemia a fost mai frecventă și mai severă la pacienții cu CTD, în special la cei cu antecedente de hipoparatiroidism, comparativ cu pacienții cu carcinom cu celule renale sau hepatocelular. La 6,8% și 3,4% dintre pacienții cu CTD tratați cu sorafenib a apărut hipocalcemie de grad 3 și 4 (vezi pct. 4.8). Hipocalcemia severă trebuie corectată pentru a preveni apariția de complicații cum ar fi prelungirea intervalului QT sau torsada vârfurilor (vezi pct. Prelungirea Intervalului QT).

*Supresia TSH în CTD*

În studiul 5 (vezi pct. 5.1) s-au observat creșteri peste 0,5 mU/L ale valorilor TSH la pacienții tratați cu sorafenib. Când se utilizează sorafenib la pacienți cu CTD, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor TSH.

*Carcinom cu celule renale*

Pacienţii cu risc înalt, conform grupului de prognostic MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), nu au fost incluşi în studiul clinic de fază III privind carcinomul cu celule renale (vezi studiul 1 la pct. 5.1) iar raportul beneficiu/risc nu a fost evaluat pentru aceşti pacienţi.

Informații cu privire la excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu".

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Inductorii enzimelor metabolice

Administrarea de rifampicină cu 5 zile înainte de administrarea unei singure doze de sorafenib a produs o scădere medie cu 37 % a ariei de subcurbă (ASC) a sorafenib. Alţi inductori ai activităţii CYP3A4 şi / sau glucuronoconjugării (de ex. Hypericum perforatum, cunoscută şi sub numele de sunătoare, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul şi dexametazona) pot de asemenea creşte metabolizarea sorafenib ducând astfel la scăderea concentraţiilor de sorafenib.

Inhibitorii CYP3A4

Ketoconazolul, un inhibitor potent al CYP3A4, administrat o dată pe zi timp de 7 zile la voluntari sănătoşi de sex masculin nu a modificat media ariilor de subcurbă (ASC) pentru o doză unică de 50 mg sorafenib. Aceste date sugerează improbabilitatea unor interacţiuni farmacocinetice clinice între sorafenib şi inhibitorii CYP3A4.

Substraturile CYP2B6, CYP2C8 şi CYP2C9

Sorafenib a inhibat *in vitro* CYP2B6, CYP2C8 şi CYP2C9 cu o potenţă similară. Totuşi, în studiile clinice de farmacocinetică, administrarea concomitentă de sorafenib 400 mg, de două ori pe zi, împreună cu ciclofosfamidă, un substrat al CYP2B6 sau paclitaxel, un substrat al CYP2C8, nu a avut ca rezultat o inhibare semnificativă din punct de vedere clinic . Aceste date sugerează că sorafenib, în doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi, ar putea să nu fie un inhibitor *in vivo* al CYP2B6 sau al CYP2C8.

Adiţional, tratamentul concomitent cu sorafenib şi warfarină, un substrat al CYP2C9, nu a avut ca rezultat modificări în TP-INR mediu comparativ cu placebo. Aşadar și riscul de inhibare a CYP2C9 de către sorafenib *in vivo,* semnificativ din punct de vedere clinic,poate fi de aşteptat să fie scăzut,. Cu toate acestea, la pacienţii aflaţi în tratament cu warfarină sau fenprocumonă trebuie să fie verificat cu regularitate INR-ul (vezi pct. 4.4).

Substraturile CYP3A4, CYP2D6 şi CYP2C19

Administrarea concomitentă a sorafenibului cu midazolamul, dextrometorfanul sau omeprazolul, care sunt substraturi ale citocromilor CYP3A4, CYP2D6 şi respectiv CYP2C19, nu a influenţat expunerea la aceşti agenţi. Acest lucru indică faptul că sorafenib nu este nici inhibitor, nici inductor al acestor izoenzime ale citocromului P450. Rezultă improbabilitatea unor interacţiuni farmacocinetice clinice dintre sorafenib şi substraturile acestor enzime.

Substraturile UGT1A1 şi UGT1A9

Glucuronidarea mediată de UGT1A1 şi UGT1A9 a fost inhibată de sorafenib *in vitro.* Nu se cunoaşte relevanţa clinică a acestei observaţii (vezi mai jos şi pct. 4.4).

Studii *in vitro* privind inducţia enzimatică a CYP

Activitatea CYP1A2 şi CYP3A4 nu s-a modificat în urma tratării culturilor de hepatocite umane cu sorafenib, ceea ce indică improbabilitatea ca sorafenib să fie un inductor al CYP1A2 şi CYP3A4.

Substraturile P-gp

S-a observat că proteina de transport, glicoproteina P (P-gp), a fost inhibată de sorafenib *in vitro.* Creşterea concentraţiilor plasmatice ale substraturilor P-gp, ca digoxina, nu poate fi exclusă pe durata tratamentului concomitent cu sorafenib.

Asocierea cu alte antineoplazice

În studiile clinice, sorafenib a fost administrat concomitent cu diferite alte antineoplazice în doze uzuale, inclusiv gemcitabină, cisplatină, oxaliplatină, paclitaxel, carboplatină, capecitabină, doxorubicină, irinotecan, docetaxel şi ciclofosfamidă. Sorafenib nu a avut niciun efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii gemcitabinei, cisplatinei, carboplatinei, oxaliplatinei sau ciclofosfamidei.

Paclitaxel/ carboplatină

* Administrarea paclitaxel (225 mg/ m2) şi carboplatină (AUC = 6) cu sorafenib (≤ 400 mg de două ori pe zi), cu o pauză de 3 zile de sorafenib (două zile anterior şi în ziua administrării paclitaxelului/ carboplatinei), nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii paclitaxelului.
* Administrarea concomitentă a paclitaxel (225 mg/ m2, o dată la fiecare 3 săptămâni) şi carboplatină (ASC = 6) cu sorafenib (400 mg de două ori pe zi, fără pauză în administrare) a avut ca rezultat o creştere cu 47 % a expunerii la sorafenib, cu 29 % a expunerii la paclitaxel şi o creştere cu 50 % a expunerii la 6-OH paclitaxel. Farmacocinetica carboplatinei a rămas neafectată.

Aceste date indică faptul că nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care paclitaxel şi carboplatina sunt administrate concomitent cu sorafenib, cu o pauză de 3 zile de sorafenib (două zile anterior şi în ziua administrării paclitaxelului/ carboplatinei). Semnificaţia clinică a creşterii expunerii la sorafenib şi la paclitaxel, ca urmare a administrării concomitente, fără pauză, a sorafenib, este necunoscută.

Capecitabina

Administrarea concomitentă a capecitabinei (750-1050 mg/ m2 de două ori pe zi, zilele 1-14 la fiecare 21 zile) şi a sorafenib (200 sau 400 mg de două ori pe zi, fără pauză în administrare) nu a avut ca rezultat modificarea semnificativă a expunerii la sorafenib, ci o creştere cu 15-50% a expunerii la capecitabină şi o creştere cu 0-52% a expunerii la 5-FU. Semnificaţia clinică a acestor creşteri mici până la medii ale expunerii la capecitabină şi 5-FU, ca urmare a administrării concomitente cu sorafenib, este necunoscută.

Doxorubicina / Irinotecan

Tratamentul concomitent cu sorafenib a dus la creşterea cu 21 % a ASC pentru doxorubicină. La administrarea concomitentă cu irinotecan, al cărui metabolit activ SN-38 este metabolizat în continuare prin medierea UGT1A1, s-a observat o creştere cu 67 - 120 % a ASC pentru SN-38 şi o creştere cu 26 ‑ 42 % a ASC pentru irinotecan. Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a acestor observaţii (vezi pct. 4.4).

Docetaxel

Docetaxel (75 sau 100 mg/ m2 administrat o dată la fiecare 21 de zile) când a fost administrat împreună cu sorafenib (200 mg de două ori pe zi sau 400 mg de două ori pe zi administrat în zilele 2 până la 19 ale unui ciclu de 21 zile cu o pauză de 3 zile în jurul administrării de docetaxel) a avut ca rezultat o creştere cu 36 – 80 % a ASC a docetaxel şi o creştere cu 16 – 32 % a Cmax docetaxel. Se recomandă precauţie în cazul coadministrării sorafenib cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Asocierea cu alte medicamente

*Neomicină*

Administrarea concomitentă de neomicină, medicament antimicrobian nesistemic, utilizat pentru eradicarea florei gastro‑intestinale, interferă cu recircularea enterohepatică a sorafenib (vezi pct. 5.2 Metabolism şi Eliminare), ducând la scăderea expunerii la sorafenib. La voluntarii sănătoşi trataţi 5 zile cu neomicină, media expunerii la sorafenib a scăzut cu 54%. Efectele celorlalte antibiotice nu au fost studiate, dar depind de abilitatea acestora de a interfera cu microorganismele cu activitate glucuronidazică.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Nu există date privind utilizarea sorafenib la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere, incluzând malformaţii (vezi pct. 5.3). La şobolani, s-a demonstrat că sorafenib şi metaboliţii acestuia trec prin placentă, anticipându-se astfel efectele dăunătoare ale sorafenib asupra fătului. Sorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este necesar în mod evident şi în urma aprecierii atente a nevoilor mamei şi a riscului asupra fătului.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă sorafenib se elimină prin laptele uman. La animale, sorafenib şi/sau metaboliţii acestuia au fost eliminați prin laptele matern. Deoarece sorafenib poate afecta negativ creşterea şi dezvoltarea sugarului (vezi pct. 5.3), se va întrerupe alăptarea în timpul tratamentului cu sorafenib.

Fertilitatea

Rezultatele din studiile pe animale au arătat că sorafenib poate afecta fertilitatea atât la bărbaţi cât şi la femei (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu s-a demonstrat că sorafenib ar afecta capacitatea de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Cele mai importante reacţii adverse grave au fost infarctul miocardic / ischemia, perforaţia gastro‑intestinală, hepatită indusă de medicament, hemoragii şi hipertensiune arterială / crize hipertensive.

Cele mai frecvente reacţii adverse au fost diareea, fatigabilitatea, alopecia, infecțiile, reacția cutanată mână-picior (corespunde sindromului eritrodisestezic palmar plantar din MedDRA) și erupţia cutanată tranzitorie.

Reacţiile adverse raportate în numeroase studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piaţă sunt enumerate în continuare în tabelul 1 în funcţie de clasificarea pe aparate, sisteme şi organe (MedDRA) şi în funcție de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

**Tabelul 1: Toate reacţiile adverse raportate la pacienţi din numeroase studii clinice sau în timpul utilizării de după punerea pe piaţă**

| Clasificare pe aparate, sisteme şi organe | Foarte frecvente | Frecvente | Mai puţin frecvente | Rare | Cu frecvenţă necunos-cută |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | infecție | foliculită |  |  |  |
| Tulburări hematologice şi limfatice | limfopenie | leucopenie  neutropenie  anemie  trombocito­penie |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  | reacţii de hipersensibilitate (inclusiv reacţii cutanate şi urticarie)  reacţii anafilactice | angioedem |  |
| Tulburări endocrine |  | hipotiroidism | hipertiroidism |  |  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | anorexie  hipofosfatemie | hipocalcemie  hipokaliemie  hiponatremie  hipoglicemie | deshidratare |  | sindrom de liză tumorală |
| Tulburări psihice |  | depresie |  |  |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | neuropatie senzorială periferică  disgeuzie | leucoencefalo­patie posterioară reversibilă\* |  | encefalo­patie° |
| Tulburări acustice şi vestibulare |  | tinnitus |  |  |  |
| Tulburări cardiace |  | insuficienţă cardiacă congestivă\*  ischemie miocardică şi infarct miocardic\* |  | prelungirea intervalului QT |  |
| Tulburări vasculare | hemoragie (include hemoragie gastro‑intestinală\*, la nivelul tractului respirator\* şi cerebrală\*)  hipertensiune arterială | înroşirea feței | criză hipertensivă\* |  | anevrisme și disecții arteriale |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale |  | rinoree  disfonie | evenimente aparente de boală interstiţială pulmonară\* (pneumonie, pneumonită de iradiere, afecţiuni respiratorii acute, etc.) |  |  |
| Tulburări gastro-intestinale | diaree  greaţă  vomă  constipaţie | stomatită (inclusiv gură uscată şi glosodinie)  dispepsie  disfagie  boala de reflux gastroeso­fagian | pancreatită  gastrită  perforaţii gastro‑intestinale\* |  |  |
| Tulburări hepatobiliare |  |  | creşterea bilirubinei şi icter  colecistită  colangita | hepatită indusă de medicament\* |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | xerodermie  erupţie cutanată  alopecie  reacție cutanată mână-picior\*\*  eritem  prurit | keratoacantom/ carcinom spinocelular  dermatită exfoliativă  acnee  descuamare cutanată  hiperkeratoză | eczemă  eritem polimorf | dermatită de iradiere  sindrom Stevens-Johnson  vasculită leucocito­clastică  necroliză epidermică toxică\* |  |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | artralgie | mialgie  spasme musculare |  | rabdo­mioliză |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare |  | insuficienţă renală  proteinurie |  | sindrom nefrotic |  |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului |  | disfuncţie erectilă | ginecomastie |  |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | oboseală  dureri (inclusiv dureri la nivelul cavităţii bucale, dureri abdominale, osoase, dureri tumorale şi cefalee)  febră | astenie  sindrom pseudogripal  inflamație a mucoaselor |  |  |  |
| Investigaţii diagnostice | scădere ponderală  creşterea valorilor amilazei  creşterea valorilor lipazei | creşterea tranzitorie a valorilor trans­aminazelor | creşterea tranzitorie a valorilor fosfatazei alcaline sangvine  valori anormale ale INR-ului,  valori anormale ale nivelului de protrombină |  |  |

\* Reacţiile adverse pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Astfel de evenimente sunt mai puțin frecvente sau rare.

\*\* Reacția cutanată mână-picior corespunde sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară din MedDRA

° Cazurile au fost raportate după penerea pe piaţă.

Alte informaţii referitoare la anumite reacţii adverse

*Insuficienţă cardiacă congestivă*

În studii clinice sponsorizate de către companie a fost raportată insuficienţa cardiacă congestivă ca eveniment advers la 1,9% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib (N= 2276). În studiul 11213 (CCR) au fost raportate evenimente adverse legate de insuficienţa cardiacă congestivă la 1,7% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib şi la 0,7% dintre pacienţii trataţi cu placebo. În studiul 100554 (CHC) au fost raportate aceste evenimente adverse pentru 0,99% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib şi 1,1% dintre pacienţii trataţi cu placebo.

*Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți*

În studiile clinice, anumite reacții adverse la medicament, cum sunt reacția cutanată mână-picior, diareea, alopecia, scăderea ponderală, hipertensiunea arterială, hipocalcemia și keratoacantomul/carcinomul spinocelular au apărut cu o frecvență substanțial mai crescută la pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat comparativ cu pacienții din studiile pentru carcinom cu celule renale sau hepatocelular.

Valori anormale ale testelor de laborator la pacienții cu CHC (studiul 3) și CCR (studiul 1)

S-au raportat foarte frecvent creşteri ale valorilor lipazei şi amilazei. S-au raportat valori crescute ale lipazei, de grad CTCAE 3 sau 4, la 11 % și 9 % dintre pacienţii trataţi cu sorafenib in studiul 1(CCR) si studiul 3 (CHC), faţă de valori cuprinse între 7 % și 9 % la pacienţii din grupul placebo. S-au raportat valori crescute ale amilazei, de grad 3 sau 4 CTCAE, de 1 % si 2 % la pacienţii trataţi cu sorafenib in studiul 1 si studiul 3, respectiv, faţă de 3 % dintre pacienţii din grupul placebo.

S-a raportat pancreatită clinică la 2 pacienţi din 451 trataţi cu sorafenib (de grad 4 CTCAE) în studiul 1, la 1 pacient din 297 pacienti trataţi cu sorafenib în studiul 3 (de grad 2 CTCAE) şi la 1 pacient din 451 din grupul placebo (de grad 2 CTCAE) în cadrul Studiului 1.

Hipofosfatemia a fost un rezultat de laborator foarte frecvent, observat la 45 % şi 35% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib, faţă de 12 % şi 11 % dintre pacienţii din grupul placebo în studiul 1, respectiv în studiul 3. Hipofosfatemia de grad 3 CTCAE (1 - 2 mg/dl) în studiul 1 a fost înregistrată la 13 % dintre pacienţii trataţi cu sorafenib şi la 3 % dintre pacienţii din grupul placebo, în studiul 3 la 11 % din pacienţii trataţi cu sorafenib şi la 2 % dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. Nu au fost raportate cazuri de hipofosfatemie de grad 4 CTCAE (< 1 mg/dl) nici în grupul tratat cu sorafenib, nici în grupul la care s‑a administrat placebo în studiul 1 şi 1 caz în grupul pacienţilor cărora li s-a administrat placebo din studiul 3. Nu se cunoaşte etiologia hipofosfatemiei asociate tratamentului cu sorafenib.

Rezultate de laborator raportate cu grad 3 sau 4 CTCAE arată o incidenţă ≥ 5 % la pacienţii trataţi cu sorafenib, incluzând limfopenie şi neutropenie.

S-a raportat hipocalcemie la 12% şi la 26,5% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib, comparativ cu 7,5% şi 14,8% la pacienţii din grupul placebo, în studiul 1 şi respectiv studiul 3. Majoritatea raportărilor hipocalcemiei au fost de grad mic (grad 1 sau 2 CTCAE). La 1,1% şi la 1,8% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib şi la 0,2% şi la 1,1% dintre pacienţii din grupul placebo a apărut hipocalcemie de grad 3 CTCAE (6,0 – 7,0 mg/dl), iar la 1,1% şi la 0,4% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib şi la 0,5% şi la 0% dintre pacienţii din grupul placebo din studiul 1 şi respectiv 3 a apărut hipocalcemie de grad 4 CTCAE (<6,0 mg/dl). Nu se cunoaşte etiologia hipocalcemiei asociate cu sorafenib.

În studiile 1 şi 3 s-au observat concentraţii scăzute de potasiu la 5,4 % şi la 9,5 % dintre pacienţii trataţi cu sorafenib, comparativ cu 0,7 % şi respectiv 5,9 % dintre pacienţii din grupul placebo. Majoritatea raportărilor hipokaliemiei au fost de grad mic (grad 1 CTCAE). În aceste studii, la 1,1 % şi la 0,4 % dintre pacienţii trataţi cu sorafenib şi la 0,2 % şi la 0,7 % dintre pacienţii din grupul placebo a apărut hipokaliemie de grad 3 CTCAE. Nu s-au raportat cazuri de hipokaliemie de grad 4 CTCAE.

Valori anormale ale testelor de laborator la pacienții cu CTD (studiul 5)

S-a raportat hipocalcemie la 35,7% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib, comparativ cu 11,0% dintre pacienţii din grupul placebo. Majoritatea raportărilor hipocalcemiei au fost de grad mic. La 6,8% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib şi la 1,9% dintre pacienţii din grupul placebo a apărut hipocalcemie de grad 3 CTCAE, iar la 3,4% dintre pacienţii trataţi cu sorafenib şi la 1,0% dintre pacienţii din grupul cu placebo a apărut hipocalcemie de grad 4 CTCAE.

Alte valori anormale, relevante din punct de vedere clinic, ale testelor de laborator observate în studiul 5 sunt prezentate în tabelul 2.

**Tabelul 2: Valori anormale ale testelor de laborator rezultate în urma tratamentului, raportate la pacienții cu CTD (studiul 5) în perioada de tratament în regim dublu-orb**

| Parametrii de laborator  (exprimaţi în % de probe investigate) | Sorafenib N=207 | | | Placebo N=209 | | | | | | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Toate gradele\* | Gradul 3\* | Gradul 4\* | Toate gradele\* | Gradul 3\* | | | | Gradul 4\* | | |
| Tulburări hematologice şi limfatice | | | | | | | | | | | |
| Anemie | 30,9 | 0,5 | 0 | 23,4 | 0,5 | | | | | | 0 |
| Trombocitopenie | 18,4 | 0 | 0 | 9,6 | 0 | | | | | | 0 |
| Neutropenie | 19,8 | 0,5 | 0,5 | 12 | 0 | | | | | | 0 |
| Limfopenie | 42 | 9,7 | 0,5 | 25,8 | 5,3 | | | | | | 0 |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | | | | | | | | | | | |
| Hipokaliemie | 17,9 | 1,9 | 0 | 2,4 | | 0 | 0 | | | | |
| Hipofosfatemie\*\* | 19,3 | 12,6 | 0 | 2,4 | | 1,4 | 0 | | | | |
| Tulburări hepatobiliare | | | | | | | | | | | |
| Creştere a bilirubinei | 8,7 | 0 | 0 | 4,8 | | 0 | | | | 0 | |
| Creştere a valorilor ALT | 58,9 | 3,4 | 1,0 | 24,4 | | 0 | | | | 0 | |
| Creştere a valorilor AST | 53,6 | 1,0 | 1,0 | 14,8 | | 0 | | | | 0 | |
| Investigaţii diagnostice | | | | | | | | | | | |
| Creştere a valorilor amilazei | 12,6 | 2,4 | 1,4 | 6,2 | | 0 | | 1,0 | | | |
| Creştere a valorilor lipazei | 11,1 | 2,4 | 0 | 2,9 | | 0,5 | | 0 | | | |

\* Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), versiunea 3.0

\*\* Nu se cunoaşte etiologia hipofosfatemiei asociate tratamentului cu sorafenib.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugați să raporteze orice reacţie supectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu sorefenib. Cea mai mare doză de sorafenib studiată clinic a fost de 800 mg de două ori pe zi. Principalele reacţii adverse observate pentru această doză au fost diareea şi evenimentele cutanate. În cazul suspectării supradozajului, se va opri tratamentul cu sorafenib şi se va institui tratament simptomatic, după caz.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori ai protein kinazelor, alţi agenţi antineoplazici, codul ATC: L01EX02

Sorafenib acţionează ca inhibitor kinazic cu ţintă multiplă, demonstrând proprietăţi atât antiproliferative cât şi antiangiogenice *in vitro* şi *in vivo.*

Mecanism de acţiune şi efecte farmacodinamice

Sorafenib acţionează ca inhibitor kinazic cu ţintă multiplă, reducând proliferarea celulelor tumorale *in vitro.* Sorafenib inhibă creşterea tumorală la un spectru larg de xenogrefe de tumori umane pe şoareci atimici, urmată de o scădere a angiogenezei tumorale. Sorafenib inhibă activitatea ţintelor tumorale intracelulare (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT şi FLT-3) şi a celor prezente în vascularizaţia tumorală (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 şi PDGFR-ß). Kinazele RAF sunt serin/treonin kinaze, iar c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 şi PDGFR-ß sunt receptori tirozin kinazici.

Eficacitate clinică

Siguranţa şi eficacitatea sorafenib au fost studiate la pacienţii cu carcinom hepatocelular (CHC), la pacienţii cu carcinom cu celule renale (CCR) în stadiu avansat și la pacienții cu carcinom tiroidian diferențiat (CTD).

Carcinom hepatocelular

Studiul 3 (studiu 100554) a fost de fază III, internaţional, multi-centric, randomizat, dublu orb, placebo-controlat, la 602 pacienţi cu carcinom hepatocelular. Caracteristicile demografice şi afecţiunile subiacente au fost comparabile între pacienţii trataţi cu sorafenib şi cei cărora li s-a administrat placebo cu referire la statusul ECOG (status 0: 54 % comparativ cu 54 %; status 1: 38 % comparativ cu 39 %; status 2: 8 % comparativ cu 7 %), stadiu TNM (stadiu I: < 1 % comparativ cu < 1 %; stadiu II: 10,4 % comparativ cu 8,3 %; stadiu III: 37,8% comparativ cu 43,6 %; stadiu IV: 50,8 % comparativ cu 46,9 %), şi stadiul BCLC (stadiu B: 18,1 % comparativ cu 16,8 %; stadiu C: 81,6 % comparativ cu 83,2 %; stadiu D: < 1 % comparativ cu 0 %).

Studiul a fost oprit după o analiză interimară a OS (Overall Survival – supraviețuirea globală), care a intersectat limita prespecificată de eficacitate. Această analiză statistică a OS arată un avantaj semnificativ al sorafenib faţă de placebo pentru OS (HR: 0.69, p = 0,00058, vezi tabelul 3).

În acest studiu, există date limitate privind pacienţii cu Child Pugh B a afectării hepatice și doar un singur pacient cu Child Pugh C a fost inclus în studiu.

**Tabelul 3: Rezultatele eficacitaţii din studiul** **3 ( studiu** **100554) în carcinomul hepatocelular**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Parametru de eficacitate | Sorafenib (N=299) | Placebo  (N=303) | Valoarea p | HR  (IÎ 95%) |
| Supravieţuirea globală (OS)  [mediană, săptămâni (IÎ 95%)] | 46,3  (40,9; 57,9) | 34,4  (29,4; 39,4) | 0,00058\* | 0,69  (0,55; 0,87) |
| Timp de progresie (TTP) [ mediană, săptămâni (IÎ 95%)]\*\* | 24,0  ( 18,0; 30,0) | 12,3  (11,7; 17,1) | 0,000007 | 0,58  (0,45; 0,74) |

IÎ = interval de încredere , HR= indicele de risc (hazard ratio) (sorafenib comparativ placebo)

\* valoarea p a fost semnificativă statistic sub valoarea limită O’Brien Fleming prespecificată de de 0,0077

\*\* evaluare radiologică independentă

Un al doilea studiu de fază III, internațional, multi-centric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, (Studiul 4, 11849) a evaluat beneficiul clinic al sorafenib la 226 de pacienţi cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat. Acest studiu desfăşurat în China, Korea şi Taiwan a confirmat constatările Studiului 3 referitor la profilul beneficiu- risc favorabil al sorafenib (HR (OS): 0.68, p = 0.01414).

În cadrul factorilor de stratificare prestabiliţi (status de performanţă ECOG, prezenţa sau absenţa invaziei vasculare şi/sau a extinderii extrahepatice a tumorii) în ambele Studii 3 şi 4, indicele de risc a fost în mod constant în favoarea sorafenib faţă de placebo. Analizele exploratorii ale subgrupurilor au sugerat că la pacienţii cu metastaze la distanţă din momentul inițial s-a obţinut un efect al tratamentului mai puțin pronunţat.

Carcinom cu celule renale

Siguranţa şi eficacitatea sorafenib în tratamentul carcinomului cu celule renale (CCR) în stadiu avansat au fost investigate în cadrul a două studii clinice:

Studiul 1 (studiu 11213) a fost un studiu de fază III, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo, cu 903 pacienţi. Au fost incluşi numai pacienţii cu carcinom renal cu celule clare şi cu risc prognostic scăzut şi intermediar, conform MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Obiectivele primare au fost supraviețuirea globală (OS) şi timpul de supravieţuire liberă de progresia bolii (PFS, progression-free survival).

Aproximativ jumătate dintre pacienţi au avut un indice de performanţă ECOG egal cu 0, iar ceilalți pacienți s-au situat în grupa cu risc scăzut, conform modelului MSKCC.

PFS a fost calculat prin evaluări radiologice independente, în orb, pe baza criteriilor RECIST. Analiza PFS a fost efectuată pe baza a 342 de evenimente la 769 de pacienţi. Media PFS a fost de 167 de zile la pacienţii randomizaţi pentru tratamentul cu sorafenib, faţă de 84 de zile la pacienţii care au primit placebo (HR = 0,44 [indicele de risc]; IÎ 95 %: 0,35 - 0,55; p < 0,000001). Vârsta, prognosticul conform MSKCC, indicele de performanţă ECOG şi terapia anterioară nu au afectat gradul de eficacitate a tratamentului.

S-a efectuat o analiză intermediară (a doua analiză intermediară) asupra supraviețuirii globale (OS), pe baza a 367 de decese din cei 903 pacienţi. Valoarea alfa nominală pentru această analiză a fost egală cu 0,0094. Supraviețuirea mediană a fost de 19,3 luni la pacienţii randomizaţi pentru tratamentul cu sorafenib, faţă de 15,9 luni la pacienţii care au primit placebo (HR = 0,77; IÎ 95 %: 0,63 - 0,95; p = 0,015). În momentul acestei analize, aproximativ 200 de pacienţi fuseseră transferaţi din grupul placebo în grupul tratat cu sorafenib.

Studiul 2 a fost un studiu de fază II, de întrerupere, la pacienţi cu malignităţi metastatice, inclusiv CCR. Pacienţii cu boală stabilă în timpul tratamentului cu sorafenib au fost randomizaţi pentru a li se adminstra placebo sau pentru a continua terapia cu sorafenib. Timpul de supravieţuire în absenţa semnelor de evoluţie a bolii (PFS) la pacienţii cu CCR a fost semnificativ superior în grupul sorafenib (163 de zile) faţă de grupul placebo (41 de zile) (p = 0,0001, HR = 0,29).

Carcinom tiroidian diferențiat (CTD)

Studiul 5 (studiul 14295) a fost un studiu de fază III, internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo controlat , care a evaluat 417 pacienţi cu CTD avansat local sau metastatic, refractar la iod radioactiv. Obiectivul primar a fost supravieţuirea liberă de progresie a bolii (PFS, *progression-free survival* supravieţuire fără progresia bolii), evaluată radiologic independent, în orb, pe baza criteriilor RECIST. Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea globală (OS), rata răspunsului tumoral și durata răspunsului. După progresia bolii, pacienților li s-a permis să primească sorafenib în regim deschis.

Pacienții au fost incluși în studiu dacă progresia bolii a apărut întru-un interval de 14 luni de la înrolare și aveau CTD refractar la terapia cu iod radioactiv (IRA). CTD refractar la IRA a fost definit drept prezența unei leziuni fără captarea iodului la o scanare IRA sau la administrarea cumulată deI IRA ≥ 22,2 GBq sau apariția progresiei după un tratament cu IRA într-un interval de 16 luni de la înrolare sau după două tratamente cu IRA la interval de 16 luni unul față de celălalt.

Caracteristicile demografice și ale pacienților la momentul inițial au fost bine echilibrate pentru cele două grupuri de tratament. Au prezentat metastaze la nivelul plămânilor 86% dintre pacienți, la nivelul ganglionilor limfatici 51% dintre pacienți și la nivel osos 27% dintre pacienți. Valoarea mediană a activității iodului radioactiv administrată cumulat înainte de înrolare a fost de aproximativ 14,8 GBq. Majoritatea pacienților prezentau carcinom papilar (56,8%), urmat de carcinom folicular (25,4%) și carcinom slab diferențiat (9,6%).

Timpul median de supravieţuire fără progresia bolii (PFS) a fost de 10,8 luni în grupul de tratament cu sorafenib comparativ cu 5,8 luni în grupul placebo (HR=0,587; Interval de încredere (IÎ) 95%: 0,454; 0,758; valoarea p unilaterală < 0,0001).

Efectul sorafenib asupra PFS a fost același indiferent de regiunea geografică, vârsta peste sau sub 60 de ani, gen, subtip histologic și prezența sau absența metastazelor osoase.

În analiza de supraviețuire globală, efectuată la 9 luni după data limită pentru analiza finală PFS, nu a existat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală între grupurile de tratament (HR a fost 0,884; IÎ 95% 0,633;1,236, valoarea p unilaterală 0,236). OS mediană nu a fost atinsă pentru grupul de tratament cu sorafenib şi a fost de 36,5 luni pentru grupul placebo. O sută cincizeci şi şapte (75%) dintre pacienții randomizați pentru administrarea placebo și 61 (30%) dintre pacienții randomizați pentru administrarea sorafenib au primit sorafenib în regim deschis.

Durata mediană a terapiei în perioada în regim dublu-orb a fost de 46 săptămâni (interval 0,3‑135) pentru pacienții cărora li s-a administrat sorafenib și de 28 săptămâni (interval 1,7‑132) pentru pacienții din grupul placebo.

Nu s-a observat niciun răspuns complet (RC) pe baza criteriilor RECIST. Rata de răspuns global (RC + răspuns parțial (RP)) pe baza evaluării radiologice independente a fost mai crescută în grupul cu sorafenib (24 pacienți, 12,2%) decât în grupul placebo (1 pacient, 0,5%), valoarea p unilaterală < 0,0001. Durata mediană a răspunsului a fost de 309 zile (IÎ 95%: 226; 505 zile) la pacienții cărora li s‑a administrat sorafenib la care s-a obținut RP.

O analiză de subgrup post-hoc pe baza dimensiunii maxime a tumorii a evidențiat un efect al tratamentului asupra PFS în favoarea sorafenib față de placebo pentru pacienții cu o dimensiune maximă a tumorii de 1,5 cm sau mai mare (HR 0,54 (IÎ 95%: 0,41‑0,71)), raportându-se un efect mai redus numeric la pacienții cu o dimensiune maximă a tumorii mai mică de 1,5 cm (RR 0,87 (IÎ 95%: 0,40‑1,89)).

O analiză de subgrup post-hoc pe baza simptomelor date de carcinomul tiroidian diferențiat de la momentul iniţial a evidenţiat un efect al tratamentului asupra PFS în favoarea sorafenib față de placebo, atât pentru pacienții simptomatici cât şi pentru cei asimptomatici. HR de supravieţuire fără progresia bolii a fost de 0,39 (IÎ 95%: 0,2–0,72) pentru pacienţii cu simptome la momentul iniţial şi de 0,60 (IÎ 95%: 0,45-0,81) pentru pacienţii fără simptome la momentul iniţial.

Prelungirea intervalului QT

În timpul unui studiu clinic de farmacologie, valorile QT/QTc au fost înregistrate la 31 de pacienţi, în momentul iniţial (pre-tratament) şi după tratament. După un ciclu de tratament de 28 de zile, în perioada concentraţiei maxime de sorafenib, QTcB a fost prelungit cu 4±19 msec şi QTcF cu 9±18 msec, comparativ cu tratamentul placebo la momentul iniţial. La niciun subiect nu s-a înregistrat QTcB sau QTcF >500 msec pe parcursul monitorizării ECG după tratament (vezi pct. 4.4).

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Nexavar la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în carcinomul de pelvis renal şi de rinichi (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcom cu celule clare, nefrom mezoblastic, carcinomul renal medular şi tumora renală rabdoidă) şi carcinomul hepatic şi de duct biliar intrahepatic (excluzând hepatoblastomul) și carcinomul tiroidian diferențiat (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie şi distribuţie

După administrarea sorafenib comprimate, biodisponibilitatea relativă medie este de 38 - 49 % faţă de cea a unei soluţii orale. Nu se cunoaşte biodisponibilitatea absolută. După administrarea pe cale orală, sorafenib atinge concentraţiile plasmatice maxime în aproximativ 3 ore. La administrarea cu alimente bogate în grăsimi, absorbţia sorafenib a scăzut cu 30 % faţă de administrarea à jeun.

Cmax medie şi ASC au crescut disproporţional pentru dozele de peste 400 mg administrate de două ori pe zi. Procentul de legare *in vitro* a sorafenib de proteinele plasmatice umane este de 99,5%.

Dozele repetate de sorafenib timp de 7 zile au dus la o acumulare de 2,5 până la 7 ori mai mare decât la administrarea unei doze unice. Sorafenib atinge concentraţiile plasmatice de echilibru într-un interval de 7 zile, cu un raport dintre media concentraţiilor maxime şi a celor minime mai mic decât 2.

Concentrațiile la starea de echilibru ale sorafenib administrat în doza de 400 mg de două ori pe zi au fost evaluate la pacienții cu CTD, CCR și CHC. Concentrația medie cea mai crescută a fost observată la pacienții cu CTD (aproximativ de două ori mai mare decât cea observată la pacienții cu CCR și CHC), deși variabilitatea a fost crescută pentru toate tipurile de tumori. Cauza concentrației crescute la pacienții cu CTD este necunoscută.

Metabolizare şi eliminare

Timpul de înjumătăţire a eliminării sorafenib este de aproximativ 25 - 48 de ore. Sorafenib este metabolizat predominant pe cale hepatică, prin metabolizare oxidativă mediată de CYP3A4, iar glucuronidarea este mediată de UGT1A9. Forma conjugată a sorafenib poate fi separată în tractul gastro‑intestinal de activitatea bacteriană glucuronidazică, permiţând reabsorbţia substanței active neconjugate. Administrarea concomitentă de neomicină arată interferenţa cu acest proces, scăzând biodisponibilitatea sorafenib cu 54%.

La concentraţiile de echilibru, sorafenib reprezintă aproximativ 70 - 85 % dintre substanțele circulante plasmatice analizate. Au fost identificaţi opt metaboliţi ai sorafenib, dintre care cinci detectaţi în plasmă. Principalul metabolit circulant în plasmă al sorafenib, N-oxid piridina, demonstrează o potenţă *in vitro* similară cu a sorafenib. La concentraţiile de echilibru, acest metabolit reprezintă aproximativ 9 - 16 % dintre substanțele circulante analizate.

În urma administrării unei doze de 100 mg de sorafenib în soluţie, doza a fost recuperată în proporţie de 96 % în interval de 14 zile, din care eliminată prin fecale în proporţie de 77 % şi prin urină în proporţie de 19 %, ca metaboliţi glucuronidaţi. Sorafenib nemodificat, reprezentând 51 % din doză, a fost detectat în fecale, însă nu şi în urină, indicând o posibilă contribuţie a excreţiei biliare a substanței active nemodificate la eliminarea sorafenib.

Farmacocinetica la grupe speciale de populaţie

Analizele datelor demografice sugerează că farmacocinetica nu este influenţată de vârstă (până la 65 de ani), gen sau greutate corporală.

Copii şi adolescenţi

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică privind administrarea sorafenib la copii şi adolescenţi.

Rasa

Nu se cunoaşte relevanţa clinică a diferenţelor farmacocinetice între subiecţii caucazieni şi asiatici.

Insuficienţa renală

În patru studii clinice de fază I, expunerea constantă la sorafenib a pacienţilor cu insuficienţă renală uşoară sau moderată a fost similară cu expunerea pacienţilor cu funcţie renală normală. În studii clinice farmacologice (o singură doză de 400 mg sorafenib) nu a fost observată nicio relaţie între expunerea la sorafenib şi funcţia renală la pacienţii cu funcţie renală normală, insuficienţă renală moderată sau severă. Nu sunt disponibile date la pacienţii care necesită dializă.

Insuficienţa hepatică

Expunerea la sorafenib a pacienţilor cu carcinom hepatocelular (CHC) cu insuficienţă hepatică Child-Pugh grad A sau B (uşoară până la moderată) a fost comparabilă şi s-a situat între aceleaşi limite cu cea a pacienţilor fără funcţie hepatică deteriorată . Farmacocinetica sorafenib la pacienţi cu insuficienţă hepatică Child-Pugh grad A sau B fără CHC a fost similară cu farmacocinetica la voluntari sănătoşi. Nu există date privind pacienţii cu insuficienţă hepatică severă Child-Pugh grad C. Sorafenib fiind eliminat predominant pe cale hepatică, expunerea ar putea fi crescută la acest grup de pacienţi.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Profilul preclinic de siguranţă al sorafenib a fost realizat pe şoareci, şobolani, câini şi iepuri.

Toxicitatea după doze repetate a evidenţiat modificări (degenerescenţă şi regenerare) la nivelul mai multor organe, la expuneri sub nivelul anticipat al expunerii clinice (pe baza comparaţiilor AUC).

După doze repetate la câini tineri şi în creştere, s-au observat efecte la nivel osos şi la nivelul danturii, pentru expuneri sub nivelul expunerii clinice. Modificările au constat în îngroşarea neregulată a cartilajelor de creştere ale femurului, hipocelularitate medulară în vecinătatea cartilajelor de creştere modificate şi alterări ale compoziţiei dentinei. La câinii adulţi nu au fost induse efecte similare.

A fost efectuat programul standard de studii pentru evaluarea genotoxicității și au fost obținute rezultate pozitive în ceea ce privește creșterea numărului de aberații cromozomiale structurale, *in vitro* la testarea celulelor de mamifere (celule ovariene de femele de hamster chinezesc). Sorafenib nu a dovedit genotoxicitate în urma testului Ames şi nici în urma testului micronucleilor pe şoarece *in vivo.* În urma testului *in vitro* pe celule bacteriene (testul Ames), un produs intermediar din procesul de fabricaţie, prezent şi în substanţa activă finită (< 0,15 %), a prezentat un rezultat pozitiv privind efectul mutagen. În plus, lotul de sorafenib testat în cadrul bateriei standard de studiere a genotoxicității a inclus 0,34 % PAPE.

Într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani, la șoarece, au existat cazuri de adenocarcinom de colon asociat cu hiperplazie severă și inflamație, iar într-un studiu de carcinogenitate de 2 ani, la șobolan, au existat cazuri de adenom cu celule insulare pancreatice. Expunerile sistemice obținute în ambele studii de carcinogenitate au fost sub expunerile clinice la om la doza recomandată. Cazurile observate au fost puține ca număr și relevanța clinică a acestor constatări este necunoscută..

Nu s-au efectuat studii specifice la animale pentru evaluarea efectului sorafenib asupra fertilităţii. Totuşi, se poate anticipa un efect advers asupra fertilităţii feminine şi masculine, deoarece studiile pe animale privind dozele repetate au demonstrat modificări ale organelor reproductive feminine şi masculine, la expuneri sub nivelul anticipat al expunerii clinice (pe baza ASC). Modificările tipice au constat în semne de degenerescenţă şi retardare la nivelul testiculelor, epididimului, prostatei şi veziculelor seminale la şobolani. La femelele de șobolan s-a constatat necroza centrală a corpilor galbeni şi blocarea dezvoltării foliculului ovarian. La câini, s-a observat degenerescenţa tubulară a testiculelor şi oligospermia.

În urma administrării la şobolani şi la iepuri, sorafenib a demonstrat efecte embriotoxice şi teratogene la expuneri sub nivelul expunerii clinice. Efectele observate au inclus scăderea ponderală a mamei şi a fătului, incidenţa crescută a resorbţiei fetale şi creşterea numărului de malformaţii externe şi viscerale.

Studiile privind evaluarea riscului pentru mediu au evidențiat faptul că tosilatul de sorafenib are capacitatea de a fi persistent, bioacumulativ şi toxic pentru mediu. Informațiile privind evaluarea riscului pentru mediu sunt disponibile în RPEE al acestui medicament (vezi pct. 6.6).

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleul comprimatului:

Croscarmeloză sodică

Celuloză microcristalină

Hipromeloză

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Hipromeloză

Macrogol (3350)

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roşu de fier (E 172)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

112 (4 x 28) comprimate filmate în cutii conţinând blistere cu alveole transparente (PP/aluminiu).

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate prezenta un risc potențial pentru mediu. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

**8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/06/342/001

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 19 iulie 2006

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 29 iunie 2011

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Germania

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt conform cerinţelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD)menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Nexavar 200 mg comprimate filmate

sorafenib

|  |
| --- |
| **2. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE** |

Un comprimat conţine sorafenib 200 mg (ca tosilat).

|  |
| --- |
| **3. LISTA EXCIPIENŢILOR** |

|  |
| --- |
| **4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL** |

112 comprimate filmate

|  |
| --- |
| **5. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE** |

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

|  |
| --- |
| **6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR** |

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

|  |
| --- |
| **7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)** |

|  |
| --- |
| **8. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE** |

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

|  |
| --- |
| **10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL** |

|  |
| --- |
| **11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

|  |
| --- |
| **12. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

EU/1/06/342/001

|  |
| --- |
| **13. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE** |

|  |
| --- |
| **15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE** |

Nexavar 200 mg

|  |
| --- |
| **17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL** |

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

|  |
| --- |
| **18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE** |

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA**

|  |
| --- |
| **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** |

Nexavar 200 mg comprimate

sorafenib

|  |
| --- |
| **2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ** |

Bayer (Logo)

|  |
| --- |
| **3. DATA DE EXPIRARE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. SERIA DE FABRICAŢIE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. ALTE INFORMAŢII** |

LUN

MAR

MIE

JOI

VIN

SÂM

DUM

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Nexavar 200 mg comprimate filmate**

sorafenib

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Nexavar şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Nexavar

3. Cum să luaţi Nexavar

4. Reacţii adverse posibile

5 Cum se păstrează Nexavar

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Nexavar şi pentru ce se utilizează**

Nexavar este indicat în tratamentul cancerului de ficat (carcinom hepatocelular).

Nexavar este, de asemenea, indicat pentru tratamentul cancerului renal avansat (*carcinom cu celule renale în stadiu avansat*) care nu a răspuns la terapia standard sau în cazul în care terapia standard nu este considerată adecvată.

Nexavar este indicat în tratamentul cancerului tiroidian (*carcinom tiroidian diferențiat*).

Nexavar este un *inhibitor kinazic cu ţintă multiplă.* Medicamentul acţionează prin încetinirea creşterii celulelor tumorale şi prin suprimarea aportului sangvin care hrăneşte celulele tumorale.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Nexavar**

**Nu luaţi Nexavar**

1. **Dacă sunteţi alergic** la sorafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Nexavar, adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Aveţi grijă deosebită când utilizaţi Nexavar**

1. **Dacă aveţi reacţii cutanate.** Nexavar poate cauza erupţii cutanate şi alte reacţii ale pielii, în special la nivelul membrelor (mâinilor şi picioarelor). În general, acestea pot fi tratate de medicul dumneavoastră. Dacă nu, medicul poate decide întreruperea sau încetarea terapiei cu Nexavar.
2. **Dacă aveţi hipertensiune arterială.** Nexavar poate creşte tensiunea arterială, de aceea medicul vă va monitoriza tensiunea arterială şi, dacă este cazul, vă va prescrie un medicament pentru tratarea hipertensiunii.
3. **Dacă aveți sau ați avut un anevrism** (lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) **sau o ruptură în peretele unui vas de sânge**
4. **Dacă aveți diabet.** Nivelurile glucozei din sânge la pacienții cu diabet zaharat trebuie verificate în mod regulat, pentru a evalua dacă doza de medicamente antidiabetice trebuie ajustată pentru a minimiza riscul scăderii zahărului din sânge.
5. **Dacă aveţi hemoragii sau dacă sunteţi sub tratament cu warfarină sau fenprocumon.** Tratamentul cu Nexavar poate creşte riscul hemoragic. Dacă luaţi warfarină sau fenprocumonă, medicamente pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, se poate considera că există un risc hemoragic crescut .
6. **Dacă aveţi dureri toracice sau probleme cu inima.** Medicul dumneavoastră poate decide întreruperea sau încetarea tratamentului.
7. **Dacă aveţi o boală de inimă,** precum înregistrare electrică anormală a ritmului inimii, denumită „prelungirea intervalului QT”.
8. **Dacă urmează să aveţi o intervenţie chirurgicală sau aţi avut una recent.** Nexavar poate afecta procesul de cicatrizare. Dacă aveţi o intervenţie chirurgicală, în majoritatea cazurilor medicul va decide întreruperea tratamentului cu Nexavar. Medicul dumneavoastră va decide când veţi relua tratamentul cu Nexavar.
9. **Dacă luaţi irinotecan sau docetaxel,** care sunt tot medicamente împotriva cancerului. Nexavar poate amplifica efectele şi în special reacţiile adverse, asociate acestor medicamente.
10. **Dacă luaţi Neomicină sau alte antibiotice.** Efectul Nexavar poate să scadă.
11. **Dacă aveţi insuficienţă hepatică severă.** Este posibil să aveţi reacţii adverse mai severe datorate medicamentului.
12. **Dacă aveţi funcţie renală alterată**. Medicul dumneavoastră vă va urmări echilibrul hidro-electrolitic.
13. **Fertilitatea.** Nexavar poate cauza o scădere a fertilităţii, atât la femei, cât şi la bărbaţi. Dacă vă îngrijorează aceste efecte, adresaţi-vă medicului.
14. **Perforaţii ale peretelui intestinal** (*perforaţii gastro-intestinale*) pot să apară în timpul tratamentului. (vezi pct. 4: Reacţii adverse posibile). În acest caz medicul dumneavoastră va decide întreruperea tratamentului.
15. **Dacă aveți cancer tiroidian,** medicul dumneavoastră va monitoriza valorile sanguine ale calciului și ale hormonului tiroidian.
16. **Dacă aveți următoarele simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră deoarece pot fi afecțiuni care vă pot pune viața în pericol:** greață, dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, aspect tulbure al urinei și oboseală. Acestea pot fi cauzate de o serie de complicații metabolice care pot apărea în timpul tratamentului împotriva cancerului și care sunt cauzate de produșii de descompunere ai celulelor canceroase care mor (sindrom de liză tumorală (TLS)) și pot duce la modificări ale funcției renale și la insuficiență renală acută (vezi și pct. 4: Reacții adverse posibile).

**În oricare dintre cazurile enumerate mai sus, adresaţi-vă medicului.** Este posibil ca acestea să necesite tratament sau ca medicul să decidă modificarea dozei sau încetarea tratamentului cu Nexavar (vezi şi pct. 4: *Reacţii adverse posibile*).

**Copii şi adolescenţi**

Nexavar nu a fost încă studiat la copii şi adolescenţi.

**Nexavar împreună cu alte medicamente**

Unele medicamente pot influenţa acţiunea Nexavar sau pot fi influenţate de Nexavar. Spuneţi medicului sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi oricare dintre următoarele substanţe sau orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală:

* Rifampicină, neomicină sau alte medicamente utilizate pentru tratarea infecţiilor (antibiotice)
* Sunătoare, un tratament naturist pentru **depresie**
* Fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital, tratamente pentru **epilepsie** sau pentru alte afecţiuni
* Dexametazonă, un **corticosteroid** utilizat pentru diverse afecţiuni
* Warfarină sau fenprocumon, anticoagulante utilizate pentru **prevenirea formării cheagurilor de sânge**
* Doxorubicină, capecitabină, docetaxel, paclitaxel şi irinotecan, care sunt **tratamente anticanceroase**
* Digoxină, utilizată în tratamentul **insuficienţei cardiace** uşoare spre moderate.

**Sarcina şi alăptarea**

**Evitaţi să rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Nexavar.** Dacă puteţi rămâne gravidă, utilizaţi mijloace adecvate de contracepţie în timpul tratamentului. Dacă rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu Nexavar, informaţi-l imediat pe medicul dumneavoastră, care va decide dacă veţi continua tratamentul.

**Nu alăptaţi în timpul tratamentului cu Nexavar,** deoarece acest medicament poate influenţa negativ creşterea şi dezvoltarea sugarului.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Nu s-a demonstrat că Nexavar ar afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Nexavar conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu".

**3. Cum să luaţi Nexavar**

**Doza recomandată de Nexavar la adulţi este de 2 comprimate x 200** **mg, de 2 ori pe zi.**

Aceasta echivalează cu o doză zilnică de 800 mg sau patru comprimate pe zi.

**Înghiţiţi comprimatele de Nexavar cu un pahar de apă,** fie pe stomacul gol, fie cu alimente cu un conţinut scăzut sau moderat de grăsimi. Nu luaţi Nexavar cu alimente bogate în grăsimi, deoarece va avea o eficacitate scăzută. Dacă intenţionaţi să consumaţi alimente bogate în grăsimi, luaţi comprimatele cu cel puţin 1 oră înainte sau la 2 ore după masă.

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

Este important să luaţi acest medicament aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi, pentru a exista o concentraţie stabilă de medicament în sânge.

În general, veţi lua acest medicament atâta timp cât veţi obţine beneficii clinice şi nu veţi avea reacţii adverse inacceptabile.

**Dacă luaţi mai mult Nexavar decât trebuie**

**Anunţaţi imediat medicul** dacă aţi luat (sau dacă altcineva a luat) o doză mai mare decât cea prescrisă. Dacă aţi luat prea mult Nexavar, reacţiile adverse vor fi mult mai probabile sau mai severe, în special diareea şi reacţiile cutanate. Medicul vă poate spune să nu mai luaţi acest medicament.

**Dacă uitaţi să luaţi Nexavar**

Dacă aţi uitat să luaţi o doză, luaţi-o imediat ce vă amintiţi. Dacă se apropie ora la care trebuie să luaţi următoarea doză, nu mai luaţi doza uitată şi continuaţi schema de tratament în mod normal. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acest medicament poate influenţa şi rezultatele unor analize de sânge.

**Reacţii adverse foarte frecvente:**

pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

* diaree
* senzaţie de rău (*greaţă*)
* senzaţie de slăbiciune sau de oboseală (*fatigabilitate*)
* dureri (inclusiv dureri la nivelul cavităţii bucale, dureri abdominale, cefalee, dureri osoase, dureri la nivelul tumorii)
* căderea părului (*alopecie*)
* roşeaţă sau durere la nivelul palmelor şi tălpilor *(reacție cutanată mână-picior)*
* mâncărime sau erupţie cutanată
* vomă
* sângerări (hemoragie inclusiv la nivelul creierului, tubului digestiv, tractului respirator)
* hipertensiune arterială sau creşteri ale tensiunii arteriale (*hipertensiune arterială*)
* infecții
* pierderea apetitului pentru alimente (*anorexie*)
* constipație
* dureri articulare (*artralgie)*
* febră
* scădere în greutate
* uscăciune a pielii

**Reacţii adverse frecvente:**

pot afecta până la 1 din 10 persoane

* sindrom pseudogripal
* indigestie (*dispepsie*)
* dificultate la înghiţire (*disfagie*)
* inflamaţii ale mucoasei bucale sau gură uscată, dureri la nivelul limbii (*stomatită și inflamație a mucoaselor*)
* valori scăzute ale calciului în sânge (*hipocalcemie*)
* valori scăzute ale potasiului în sânge *(hipokaliemie)*
* valori scăzute ale glucozei în sânge *(hipoglicemie)*
* dureri musculare (*mialgie*)
* senzaţii anormale la degetele mâinilor şi picioarelor, inclusiv furnicături sau amorţeală (*neuropatie senzitivă periferică*)
* depresie
* dificultăţi de erecţie *(impotenţă)*
* modificări ale vocii (*disfonie*)
* acnee
* piele inflamată, uscată sau care se desprinde prin exfoliere (*dermatită, descuamarea pielii*)
* insuficienţă cardiacă
* atac de cord *(infarct miocardic)* sau dureri în piept
* tinitus (ţiuit în urechi)
* insuficienţă renală
* valori anormal de crescute ale proteinelor în urină *(proteinurie)*
* stare generală de slăbiciune sau pierderea puterii (*astenie*)
* scăderea numărului de globule albe din sânge (*leucopenie și neutropenie*)
* scăderea numărului de globule roșii din sânge (*anemie*)
* număr scăzut de plachete în sânge (trombocitopenie)
* inflamație a foliculilor de păr (*foliculită*)
* funcție tiroidiană scăzută (*hipotiroidism*)
* valori scăzute ale sodiului în sânge (*hiponatremie*)
* perturbarea simțului gustului (*disgeuzie*)
* înroșire la nivelul feței și adesea la nivelul altor zone ale pielii (*înroșirea tegumentelor*)
* secreţii în exces la nivelul nasului (*rinoree*)
* arsuri în capul pieptului (*boala de reflux gastro-esofagian*)
* cancer al pielii (*keratoacantom/cancer de piele cu celule scuamoase*)
* îngroșarea stratului exterior al pielii (*hiperkeratoză*)
* contractarea bruscă, involuntară, a unui mușchi (*spasme musculare*)

**Reacţii adverse mai puţin frecvente:**

pot afecta până la 1 din 100 persoane

* inflamaţia mucoasei gastrice *(gastrită)*
* dureri abdominale cauzate de pancreatită, inflamaţie a colecistului și/sau a căilor biliare
* coloraţia galbenă a pielii sau a albului ochilor *(icter)* cauzată de concentraţia ridicată a pigmentului biliar în sânge *(hiperbilirubinemie)*
* reacţii pseudoalergice (inclusiv reacţii cutanate şi urticarie)
* deshidratare
* creşterea sânilor (*ginecomastie*)
* dificultăţi în respiraţie *(boală pulmonară)*
* eczemă
* funcție tiroidiană crescută (*hipertiroidism*)
* erupţii cutanate multiple *(eritem polimorf)*
* tensiune arterială anormal de ridicată
* perforaţii la nivelul peretelui intestinal *(perforaţii gastro‑intestinale)*
* inflamaţie reversibilă în partea posterioară a creierului, care poate fi asociată cu dureri de cap, alterarea stării de conştienţă, convulsii şi simptome vizuale, inclusiv pierderea acuităţii vizuale *(leucoencefalopatie posterioară reversibilă)*
* o reacție alergică bruscă, severă (*reacție anafilactică*)

**Reacţii adverse rare:**

pot afecta până la 1 din 1000  persoane

* reacţie alergică cu umflare a mucoaselor (de exemplu faţă, limbă) care poate provoca dificultate în respiraţie sau înghiţire *(angioedem)*
* ritm cardiac anormal *(prelungire QT)*
* inflamare a ficatului care poate determina greaţă, vărsături, dureri abdominale şi icter *(hepatită indusă medicamentos)*.

- o erupţie trecătoare pe piele asemănătoare cu arsurile solare care poate surveni pe pielea expusă anterior la radioterapie şi care poate fi severă *(dermatită cauzată de iradiere)*

* reacţii adverse grave ale pielii şi / sau mucoaselor care pot include erupţii dureroase şi febră, inclusiv exfolierea extensivă a pielii *(sindrom Stevens-Johnson şi necroliză epidermică toxică)*
* distrugerea anormală a muşchilor care poate duce la probleme renale *(rabdomioliză)*
* deteriorare la nivelul rinichiului, care determină eliminarea unor cantităţi mari de proteine *(sindrom nefrotic)*
* inflamarea vaselor de sânge la nivelul pielii care poate duce la înroşirea acesteia *(vasculită leucocitoclastică)*

**Cu frecvenţă necunoscută:** frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile

* modificarea funcţiei creierului care poate fi asociată cu, de exemplu somnolenţă, modificări de comportament, sau confuzie *(encefalopatie)*
* lărgirea și slăbirea peretelui unui vas de sânge sau o ruptură în peretele unui vas de sânge *(anevrisme și disecții de arteră)*.
* greață, dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, aspect tulbure al urinei și oboseală (*sindrom de liză tumorală* (SLT)) (vezi pct. 2).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Nexavar**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

**Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare** înscrisă pe cutie şi pe fiecare blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra acest medicament la temperaturi peste 25°C.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Nexavar**

- Substanţa **activă** este sorafenib. Fiecare comprimat filmat conţine 200 mg sorafenib (ca tosilat).

- **Celelalte** componente sunt:

Nucleul comprimatului: croscarmeloză sodică, celuloză microcristalină, hipromeloză, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu.

Filmul comprimatului: hipromeloză, macrogol, dioxid de titan (E 171), oxid roşu de fier (E 172).

**Cum arată Nexavar şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele Nexavar 200 mg comprimate filmate sunt de culoare roşie, rotunde, faţetate, având crucea Bayer pe o parte şi „200” pe cealaltă parte. Comprimatele sunt ambalate în cutii cu calendar a câte 112 comprimate: patru blistere cu alveole transparente, fiecare blister conţinând 28 de comprimate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Germania

**Fabricantul**

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel. +37 05 23 36 868 |
| **България**  Байер България ЕООД  Тел.: +359- (0)2-424 72 80 | **Luxembourg/Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420 266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel:+36 14 87-41 00 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45 45 23 50 00 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +35 621 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49 (0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-(0)23-799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372 655 8565 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47 23 130 500 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30 210 61 87 500 | **Österreich**  Bayer Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43-(0)1-711 46-0 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48 22 572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351 21 416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: +385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40 21 529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353 1 216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386 (1) 58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Bayer spol. s r.o.  Tel. +421 2 59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39 02 397 81 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358 20 785 21 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Τηλ: +357 22 48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46 (0) 8 580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371 67 84 55 63 | **United Kingdom (Northern Ireland)**  Bayer AG  Tel: +44-(0)118 206 3000 |

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>