

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

USO ADULTO - USO ORAL
NEXAVAR® é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 200 mg de sorafenibe em embalagens com 60 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Nexavar® contém 274 mg de tosilato de sorafenibe correspondente a 200 mg de sorafenibe.
Excipientes: croscamelose sódica, celulose microcristalina, hipromelose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico vermelho

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como Nexavar® funciona?
Nexavar® tem como substância ativa o sorafenibe, que inibe o crescimento do câncer, assim como reduz a formação dos vasos sanguíneos que o nutrem.
As concentrações plasmáticas do sorafenibe no estado de equilíbrio são alcançadas em 7 dias, com uma relação máximo-mínimo das concentrações médias inferior a 2. Converse com o seu médico para que ele possa lhe dar mais detalhes sobre a ação deste medicamento.

Por que Nexavar® foi indicado?
Nexavar® é indicado para o tratamento de um determinado tipo de câncer nos rins e no fígado. Nexavar® deve ser prescrito e controlado por um oncologista ou profissional de saúde capacitado para o tratamento do câncer renal e hepático.

Quando não devo usar Nexavar®?
Contra-indicações
Nexavar® não deve ser usado se você for alérgico ao sorafenibe ou a qualquer outro componente deste medicamento.

Precauções e Advertências

- As reações adversas mais comuns ao Nexavar® são reações na pele das mãos e dos pés e o rash cutâneo. Em geral, essas reações surgem durante as primeiras 6 semanas de tratamento com sorafenibe.
- Observou-se aumento da incidência de hipertensão em paciente tratados com Nexavar®.
- Pode ocorrer aumento do risco de hemorragias após administração de Nexavar®. A incidência de eventos hemorrágicos graves é pouco frequente.
- Caso necessite passar por uma cirurgia, informe ao profissional de saúde que você está tomando Nexavar®.
- Caso você desenvolva isquemia cardíaca e/ou infarto durante o tratamento com Nexavar®, o médico deve considerar a descontinuação temporária ou permanente do tratamento.
- Casos de perfuração intestinal são pouco frequentes.
- Informe seu médico se estiver com a função do fígado alterada.
- Informe seu médico sobre todos os medicamentos que estiver tomando e quando for tomar algum novo medicamento.

"Este medicamento é contra-indicado para pacientes menores de 18 anos."
Gravidez e lactação: Nexavar® não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica. Deve-se evitar a gravidez durante o tratamento com Nexavar® e por pelo menos duas semanas após o seu término. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez, pois este medicamento pode causar danos ao feto. Tanto o homem quanto a mulher devem fazer uso de medidas eficazes para prevenir a gravidez. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Nexavar®.

Dirigir veículos e trabalhar com máquinas: não há estudos ou provas que evidenciem os efeitos do sorafenibe sobre a capacidade de dirigir veículos ou de usar máquinas. "Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o uso de Nexavar® e de inseticidas." "Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde."

Interações medicamentosas
As interações medicamentosas relacionadas ao Nexavar® podem ocorrer com indutores do CYP3A4 (por exemplo rifampicina, Hypericum perforatum, conhecido como erva-de-são-joão, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e dexametasona) e com a combinação com outros agentes antineoplásicos como, por exemplo, doxorubicina, irinotecano e docetaxel.
Interações medicamentosas provenientes do uso de Nexavar® concomitante ao uso de inibidores do CYP3A4 (por exemplo cetoconazol) são pouco prováveis.
O uso concomitante de Nexavar® com substratos do CYP2C9, como a varfarina, não apresentou alterações, porém, é necessário realizar testes laboratoriais regulares em pacientes que utilizam varfarina.
O uso concomitante de Nexavar® com substratos seletivos de isoformas CYP não inibe nem induz isoenzimas do citocromo P450.
A coadministração de sorafenibe e neomicina, um agente anti-microbiano não sistêmico, usado na erradicação da flora gastrointestinal, interfere com a reutilização entero-hepática do sorafenibe resultando na diminuição da exposição ao mesmo. A significância clínica desses achados é desconhecida.
"Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento."

Interações com alimentos - Recomenda-se que Nexavar® seja tomado entre as refeições ou durante refeições com pouca gordura. Não se deve tomá-lo durante refeições ricas em gordura. Se você pretende ter uma refeição rica em gordura, Nexavar® deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a refeição. Quando Nexavar® é administrado durante uma refeição com pouca gordura, a biodisponibilidade é similar à registrada em jejum. Com uma refeição rica em gordura, a biodisponibilidade do sorafenibe é reduzida em 29% em comparação com a administração em jejum.

Como devo usar Nexavar®?
Nexavar® é um comprimido redondo de cor vermelha, sem cheiro, e tem gravados de um lado a cruz Bayer e do outro o número 200.
A dose recomendada é de 2 comprimidos de Nexavar®, duas vezes por dia.
Nexavar® deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um pouco de água.
"Este medicamento não deve ser partido ou mastigado."

Pode-se tomá-lo entre as refeições ou durante refeições com pouca gordura. Se você pretende ter uma refeição rica em gordura, Nexavar® deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a refeição. O seu tratamento durará enquanto for benéfico. Seu médico pode interromper ou modificar a quantidade de comprimidos ingeridos por dia, dependendo de você estar tolerando ou não o tratamento. Se você esquecer de tomar uma dose de Nexavar®, deve tomá-la assim que se lembrar; mas se for perto do horário da próxima dose, você não deve ingerir a dose esquecida. Você não deve ingerir duas doses para compensar a dose esquecida.
"Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."
"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico."
"Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento."

Quais os males que Nexavar® pode causar?
As principais reações adversas observadas em estudo clínico para tratamento de carcinoma hepatocelular, relatadas em pelo menos 10% dos pacientes, em ordem decrescente de frequência, foram: diarreia, fadiga, dor abdominal, perda de peso, perda de apetite, náusea, reação cutânea palmo-plantar (uma doença que provoca vermelhidão, dor, inchaço ou formação de bolhas nas palmas das mãos ou nas solas dos pés), eritema/descamação.
As principais reações adversas observadas em estudo clínico para tratamento de carcinoma de células renais, relatadas em pelo menos 10% dos pacientes, em ordem decrescente de frequência, foram: diarreia, eritema/descamação, fadiga, reação cutânea palmo-plantar (uma doença que provoca vermelhidão, dor, inchaço ou formação de bolhas nas palmas das mãos ou nas solas dos pés), queda de cabelo, náusea, coceira, hipertensão.
Nexavar® pode ocasionar alterações nos resultados de exames laboratoriais, portanto quando for realizar algum tipo de exame de laboratório, informe que está tomando Nexavar®.

"ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico."

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade de Nexavar® de uma só vez (superdose)?
Não existe nenhum tratamento específico em caso de superdose de Nexavar®. Na suspeita de superdose, deve-se interromper o uso de Nexavar® e consultar seu médico imediatamente.

Onde e como devo guardar Nexavar®?
Nexavar® deve ser guardado na sua embalagem original, em local seco e à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O sorafenibe é um agente antineoplásico.
Mecanismo de ação - O sorafenibe é um inibidor da multiquinase, que reduz a proliferação celular tumoral *in vitro*.

O sorafenibe inibiu o crescimento tumoral do carcinoma hepatocelular e carcinoma de células renais humanos e diversos outros xenoinxertos tumorais humanos em camundongos imunocomprometidos. Foram observados redução da angiogênese tumoral e aumento da apoptose tumoral em modelos de carcinomas humanos hepatocelular e celular renal. Adicionalmente foi observada uma redução na célula tumoral de sinalização em um modelo humano de carcinoma hepatocelular.

Farmacocinética

Após administração dos comprimidos de sorafenibe, a biodisponibilidade relativa média é de 38 – 49%, quando comparada com uma solução oral.
A meia-vida de eliminação do sorafenibe é de cerca de 25 – 48 horas. A administração de doses múltiplas de sorafenibe por 7 dias resultou em acúmulo de 2,5 a 7 vezes superior comparada à administração de dose única.

As concentrações plasmáticas do sorafenibe no estado de equilíbrio são alcançadas em 7 dias, com uma relação máximo-mínimo das concentrações médias inferior a 2.

Absorção e distribuição

Após administração oral, o sorafenibe atinge níveis plasmáticos máximos em aproximadamente 3 horas. Quando é administrado durante uma refeição com pouca gordura, a biodisponibilidade é similar à registrada em jejum. Com uma refeição rica em gordura, a biodisponibilidade do sorafenibe é reduzida em 29% em comparação com a administração em jejum.

Com doses superiores a 400 mg administradas duas vezes ao dia por via oral, as C_{max} e AUC médias aumentam abaixo da proporcionalidade esperada.
A ligação do sorafenibe às proteínas plasmáticas humanas *in vitro* é de 99,5%.

Metabolismo e eliminação

O sorafenibe é principalmente metabolizado pelo fígado, passando pelo metabolismo oxidativo mediado pelo CYP3A4, assim como pela glicuronidação mediada pelo UGT1A9.

O sorafenibe conjugado pode ser clivado no trato gastrointestinal pela atividade da glicuronidase bacteriana no trato gastrointestinal, permitindo a reabsorção do fármaco não conjugado. A coadministração de neomicina interfere nesse processo, diminuindo a biodisponibilidade média do sorafenibe em 54%.

Após administração oral de 100 mg da formulação de solução de sorafenibe, 96% da dose foi recuperada em 14 dias, com 77% da dose excretada nas fezes e 19% da dose excretada na urina como metabólitos glicuronidados. Foram encontrados 51% da dose como sorafenibe intacto nas fezes, porém não na urina.

Estudos in vitro sobre a inibição enzimática

Os estudos realizados em microsomas hepáticos humanos demonstraram que sorafenibe é um inibidor competitivo de CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. O sorafenibe pode elevar os níveis sanguíneos de fármacos que sejam substratos dessas enzimas. O sorafenibe inibe a glicuronização por meio das vias UGT1A1 e UGT1A9. A exposição sistêmica a substratos de UGT1A1 e UGT1A9 pode aumentar quando co-administrados com o sorafenibe.

O sorafenibe inibe as enzimas CYP2B6 e CYP2C8 *in vitro*, com valores de K_i de 6 µM e 1 - 2 µM, respectivamente. A exposição sistêmica a substratos de CYP2B6 e CYP2C8 pode aumentar, quando co-administradas com sorafenibe.

Substratos CYP2C9

Os estudos realizados com microsomas hepáticos humanos demonstraram que sorafenibe é um inibidor competitivo de CYP2C9, com um valor de K_i = 7 – 8 µM. O possível efeito de sorafenibe sobre um substrato CYP2C9 foi avaliado em pacientes que receberam sorafenibe ou placebo em combinação com varfarina. Nos pacientes tratados com sorafenibe, as alterações médias de PT-INR a partir dos valores basais não foram superiores àquelas dos pacientes tratados com placebo, sugerindo que sorafenibe pode não ser um inibidor de CYP2C9 *in vivo*.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos (maiores de 65 anos) e sexo - A análise dos dados demográficos sugere que não é necessário efetuar ajustes de dose por idade ou sexo.

Pacientes pediátricos - Não se dispõem de dados farmacocinéticos em pacientes pediátricos.

Insuficiência hepática - O sorafenibe é depurado principalmente pelo fígado. Em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A, N = 14) ou moderada (Child-Pugh B, N = 8), os valores de exposição (ficaram dentro do intervalo observado em pacientes sem insuficiência hepática. A farmacocinética de sorafenibe não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (veja os itens "Advertências" e "Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco").

Insuficiência renal - Em um estudo clínico farmacológico, a farmacocinética do sorafenibe foi avaliada após administração de uma dose única de 400 mg a indivíduos com função renal normal e a indivíduos com insuficiência renal leve (CrCl > 50 – 80 ml/min), moderada (CrCl 30 a < 50 ml/min) ou insuficiência renal grave (CrCl < 30 ml/min) sem necessidade de diálise. Não foi observada nenhuma relação entre a exposição ao sorafenibe e a função renal. Não é necessário efetuar ajustes de dose na insuficiência renal leve, moderada ou grave que não requer diálise (veja o item "Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco").

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e eficácia de Nexavar® foram estudadas em pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) e carcinoma de células renais (CCR) avançado.

Carcinoma hepatocelular

Estudo 3 (estudo 100554) - foi um estudo de Fase III internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, conduzido em 602 pacientes com carcinoma hepatocelular. O objetivo primário do estudo foi a sobrevida global e o tempo para progressão (TPP) foi o objetivo secundário.

As características demográficas e da doença foram comparáveis entre os grupos de Nexavar® e placebo com relação a idade, sexo, raça, performance status, etiologia (incluindo hepatite B, hepatite C e doença hepática alcoólica), estadiamento (estadio I: < 1% vs. < 1%; estadio II: 10,4% vs. 8,3%; estadio III: 37,8% vs. 43,6%; estadio IV: 50,8% vs. 46,9%), ausência tanto de invasão vascular macroscópica e disseminação extrahepática do tumor (30,1% vs. 30,0%), e estadio BCLC (estadio B: 18,1% vs. 16,8%; estadio C: 81,6% vs. 83,2%; estadio D: < 1% vs. 0%). A função hepática de acordo com Child-Pugh foi comparável entre os grupos de Nexavar® e placebo (A: 95% vs. 98%; B: 5% vs. 2%). Tratamentos prévios incluíram disfunção hepática Child-Pugh C foi tratado no estudo. Somentes prévios incluíram procedimentos de ressecção cirúrgica (19,1% vs. 20,5%), terapias locorregionais (incluindo ablação com radiofrequência, injeção percutânea de etanol e licoirioembolização transarterial; 38,8% vs. 40,6%), radioterapia (4,3% vs. 5,0%) e terapia sistêmica (3,0% vs. 5,0%).

O estudo foi interrottado após uma planejada análise interina de sobrevida global haver passado o limite de eficácia pré-especificada. Esta análise mostrou uma vantagem estatisticamente significativa de Nexavar® sobre o placebo para sobrevida global (HR: 0,69, p = 0,00058, vide tabela 4 e figura 1). Esta vantagem foi consistente em quase todos os subgrupos analisados. Nos fatores de estratificação pré-especificados (condição ECOG, presença ou ausência de invasão vascular macroscópica e/ou disseminação extrahepática do tumor e o tempo e região para progressão do tumor (TPT, por revisão radiológica independente) foi significativamente maior no grupo Nexavar® (HR: 0,58, p = 0,00007, vide tabela 4).

Tabela 4: Resultados de Eficácia do estudo 3 (estudo 100554) no carcinoma hepatocelular

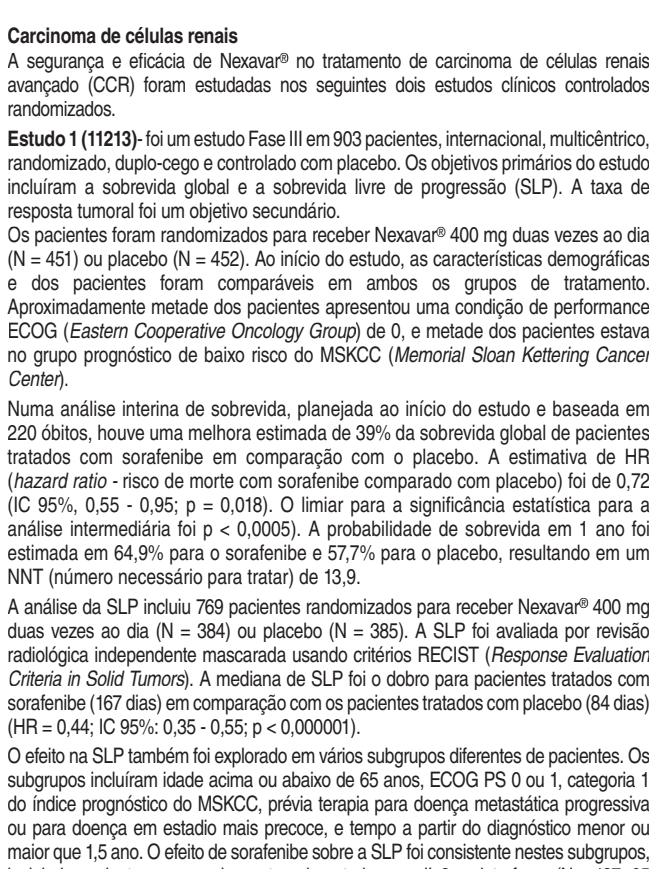
Parâmetro de eficácia	Nexavar® (N=299)	Placebo (N=303)	Valor – P	HR (95% IC)
Sobrevida global (SG) [mediana, semanas (95%IC)]	46,3 (24,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Tempo para Progressão (TPT) [mediana, semanas (95% IC)]**	(20,0; 30,0)	(12,3; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

IC = intervalo de confiança, HR = Hazard Ratio (Nexavar® sobre placebo)

* Estatisticamente significativa por estar o valor-p abaixo de 0,0007, limite de parada O'Brien Fleming pré-especificado

** Revisão radiológica independente

Figura 1: Curva Kaplan-Meier de sobrevida global no estudo 3 (estudo 100554, população em "intenção de tratar")



Carcinoma de células renais

A segurança e eficácia de Nexavar® no tratamento de carcinoma de células renais avançado (CCR) foram estudadas nos seguintes dois estudos clínicos controlados randomizados.

Estudo 1 (11213) - foi um estudo Fase III em 903 pacientes, internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Os objetivos primários do estudo incluíram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão (SLP). A taxa de resposta tumoral foi um objetivo secundário.

Os pacientes foram randomizados para receber Nexavar® 400 mg duas vezes ao dia (N = 451) ou placebo (N = 452). Ao início do estudo, as características demográficas e dos pacientes foram comparáveis em ambos os grupos de tratamento. Aproximadamente metade dos pacientes apresentou uma condição de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, e metade dos pacientes estava no grupo prognóstico de baixo risco do MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

Numa análise interina de sobrevida, planejada no início do estudo e baseada em 220 óbitos, houve uma melhora estimada de 39% da sobrevida global de pacientes tratados com sorafenibe em comparação com o placebo. A estimativa de HR (hazard ratio - risco de morte com sorafenibe comparado com placebo) foi de 0,72 (IC 95%, 0,55 - 0,95; p = 0,018). O limiar para a significância estatística para a análise intermédia foi p < 0,0005. A probabilidade de sobrevida em 1 ano foi estimada em 64,9% para o sorafenibe e 57,7% para o placebo, resultando em um NNT (número necessário para tratar) de 13,9.

A análise de SLP incluiu 769 pacientes randomizados para receber Nexavar® 400 mg duas vezes ao dia (N = 384) ou placebo (N = 385). A SLP foi avaliada por revisão radiológica independente mascarada usando critérios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). A mediana de SLP foi o dobro para pacientes tratados com sorafenibe (167 dias) em comparação com os pacientes tratados com placebo (84 dias) (HR = 0,44; IC 95%: 0,35 - 0,55; p < 0,000001).

O efeito na SLP também foi explorado em vários subgrupos diferentes de pacientes. Os subgrupos incluíram idade avançada ou abaixo de 65 anos, ECOG 0 ou 1, categoria 1 do índice prognóstico do MSKCC, prévia terapia para doença metastática progressiva ou para doença em estado mais precoce, e tempo a partir do diagnóstico menor ou maior que 15 ano. O efeito de sorafenibe sobre a SLP foi consistente nestes subgrupos, incluindo pacientes sem nenhuma terapia anterior com L2 ou interferon (N = 137; 65 pacientes recebendo sorafenibe, 72 recebendo placebo), para os quais a SLP mediana foi de 172 dias para o sorafenibe, em comparação com 85 dias para o placebo (HR = 0,35; IC 95%: 0,19 - 0,63).

A melhor resposta tumoral global foi determinada por revisão radiológica feita pelo pesquisador de acordo com critérios RECIST. No grupo de sorafenibe, 1 paciente (0,2%) apresentou resposta completa, 43 pacientes (9,5%) apresentaram resposta parcial, e 333 pacientes (73,8%) apresentaram doença estável. No grupo placebo, nenhum paciente (0%) apresentou resposta completa, 8 pacientes (1,8%) apresentaram resposta parcial e 239 pacientes (52,9%) apresentaram doença estável.

O tratamento com sorafenibe não resultou em deterioração geral dos sintomas específicos de câncer renal (FKSI-10) ou na qualidade de vida relacionada à saúde, em comparação com o placebo. Após 18 e 24 semanas de tratamento, mais pacientes recebendo sorafenibe reportaram melhora do escore FKSI-10 total (55 e 44%, respectivamente) e do escore de bem-estar físico (FACT-G PWB = Functional Assessment of Cancer Therapy – General version – Physical Well Being) (57 e 47%, respectivamente) em comparação com o placebo (FKSI-10, 33 e 21%; e FACT-G PWB, 37 e 21%, respectivamente).

O maior tempo de tratamento com sorafenibe verificado no estudo 1 foi de 72 semanas.

Estudo 2 - foi um estudo Fase II, de descontinuação randomizada, realizado em pacientes com neoplasias malignas metastáticas, incluindo o carcinoma de células renais. A principal variável deste estudo foi a porcentagem de pacientes randomizados (N = 65) sem progressão em 24 semanas. Os pacientes randomizados para sorafenibe apresentaram uma SLP média significativamente mais prolongada (163 dias) que os pacientes randomizados para placebo (41 dias; valor de p = 0,0001; relação de risco 0,29). A taxa de SLP foi significativamente maior no grupo de sorafenibe (50%) que no placebo (18%) (p = 0,0077).

O maior tempo de tratamento com sorafenibe verificado no estudo 2 foi de 155 semanas.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

Carcinogenicidade, mutagenicidade, comprometimento da fertilidade

O perfil de segurança pré-clínico de sorafenibe foi avaliado em camundongos, ratos, cães e coelhos.

Estudos de toxicidade com doses repetidas revelaram alterações leves a moderadas (degenerações e regenerações) em vários órgãos.

Após administração repetida a cães jovens e em crescimento, foram observados efeitos nos ossos e dentes. As alterações consistiam de espessamento irregular da placa de crescimento femoral, com uma dose diária de sorafenibe de 600 mg/m² de superfície corporal (equivalente a 1,2 vezes a dose terapêutica recomendada de 500 mg/m² de superfície corporal); hipocalcemia da medula óssea próxima da placa de crescimento alterada, com a dose de 200 mg/m²/dia; e alterações da composição da dentina, com 600 mg/m²/dia. Efeitos semelhantes não foram induzidos em cães adultos.

Efeitos genotóxicos positivos foram obtidos para o sorafenibe em um ensaio *in vitro* de clastogenicidade (aberrações cromossômicas) em células de mamíferos (ovário de hamster chinês) na presença de ativação metabólica. Uma substância intermediária no processo de fabricação, que também está presente no fármaco final (< 0,15%), foi positiva para mutagenese em um ensaio bacteriano *in vitro* (teste de Ames). O sorafenibe não foi genotóxico no teste de Ames (o material continha 0,34% da substância intermediária) e em um ensaio *in vivo* de micronúcleos em camundongo.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com sorafenibe.

Não foram realizados estudos específicos com sorafenibe em animais para avaliar o efeito na fertilidade. Entretanto, pode-se esperar um efeito adverso sobre a fertilidade masculina e feminina, pois os estudos com doses repetidas em animais mostraram alterações nos órgãos reprodutores de machos e fêmeas.

O sorafenibe mostrou-se embriotóxico e teratogênico quando administrado a ratos e coelhos. Os efeitos observados incluíram reduções no peso corporal materno e fetal, aumento de reabsorções fetais e aumento de malformações externas e viscerais. Os desfechos fetais adversos foram observados com uma dose oral de 6 mg/m²/dia em ratos e 36 mg/m²/dia em coelhos (veja o item "Advertências").

INDICAÇÃO

Tratamento de pacientes com carcinoma celular renal avançado que não responderam à terapia com alfa-interferona ou interferulina-2 ou não eram elegíveis para tal terapia. Tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular não ressecável.

CONTRA-INDICAÇÕES

Nexavar® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida a sorafenibe ou a qualquer um dos excipientes.

MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água.

POSOLOGIA

A dose diária total recomendada é de 800 mg de sorafenibe administrados em forma de 2 comprimidos de 200 mg, duas vezes por dia, entre as refeições ou durante refeições com pouca gordura.

Recomenda-se que Nexavar® seja tomado entre as refeições ou durante refeições com pouca gordura. Se o paciente for ingerir uma refeição rica em gordura, Nexavar® deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a refeição. Quando Nexavar® é administrado durante uma refeição com pouca gordura, a biodisponibilidade é similar à registrada em jejum. Com uma refeição rica em gordura, a biodisponibilidade do sorafenibe é reduzida em 29% em comparação com a administração em jejum.

Se uma dose de Nexavar® for esquecida, deve-se ingeri-la o quanto antes. Se for perto do horário da próxima dose, não se deve ingerir a dose esquecida. Não se deve ingerir duas doses para compensar a dose esquecida.

Duração do tratamento

O tratamento deve continuar até que não haja mais nenhum benefício clínico para o paciente ou até que se manifeste alguma toxicidade inaceitável.

Titulação da dose, ajuste de dose, indicações especiais de monitoração

No caso de suspeita de reações adversas pode ser necessário interromper temporariamente e/ou reduzir a dose do tratamento com Nexavar®. Quando for preciso reduzir a dose, essa redução deve ser para 2 comprimidos de 200 mg uma vez por dia (veja o item "Advertências").

Modificações de dose sugeridas em caso de toxicidade cutânea

Grau de toxicidade cutânea	Ocorrência	Modificação de dose de sorafenibe
Grav 1	Qualquer	Instituir imediatamente medidas de apoio e continuar o tratamento com Nexavar®.
Grav 2	Primeira	Instituir imediatamente medidas de apoio e considerar a redução da dose de Nexavar® para 400 mg/dia por 28 dias. • Se a toxicidade retornar ao grau 0-1 após redução da dose, aumentar até a dose plena de Nexavar® após 28 dias. • Se a toxicidade não retornar ao grau 0-1 apesar da redução da dose, suspender o tratamento com Nexavar® por pelo menos 7 dias até que a toxicidade retorne ao grau 0-1. Ao retomar o tratamento depois de uma interrupção, reiniciar com a dose reduzida de 400 mg/dia de Nexavar® por 28 dias. • Se a toxicidade se mantiver no grau 0-1 com uma dose reduzida, aumentar até a dose plena de Nexavar® após 28 dias.
	Segunda ou Terceira	Como para a primeira ocorrência, porém ao retomar o tratamento com Nexavar®, reduzir a dose até 400 mg/dia indefinidamente.
	Quarta	A decisão de descontinuar o tratamento com Nexavar® deverá ser baseada no julgamento clínico e na preferência do paciente.
	Grav 3	Primeira
	Segunda	Como para a primeira ocorrência, porém ao retomar o tratamento com Nexavar®, reduzir a dose até 400 mg/dia indefinidamente.
	Terceira	A decisão de descontinuar o tratamento com Nexavar® deverá ser baseada no julgamento clínico e na preferência do paciente.

ADVERTÊNCIAS

Reações dermatológicas - As reações farmacológicas adversas mais comuns a sorafenibe são reações cutâneas nas mãos e nos pés (eritrodlistesia palmo-plantar) e o rash cutâneo. Esses sintomas são geralmente de grau CTC 1 e 2 (CTC – Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute), e, em geral, surgem durante as primeiras 6 semanas de tratamento com sorafenibe. O controle das reações dermatológicas adversas pode incluir tratamento tópico para alívio sintomático, interrupção temporária do tratamento e/ou modificação da dose de sorafenibe ou, em casos graves ou persistentes, interrupção permanente do tratamento (veja o item "Reações adversas").

Hipertensão - Observou-se aumento da incidência de hipertensão em pacientes tratados com sorafenibe. Em geral, a hipertensão foi leve a moderada, surgiu no início do tratamento e foi controlável com tratamento anti-hipertensivo padrão. A pressão arterial deve ser controlada regularmente e ser tratada, se necessário, de acordo com as práticas médicas padrão. Em caso de hipertensão grave, persistente ou de crises hipertensivas apesar do tratamento anti-hipertensivo adequado, deve-se considerar a descontinuação do sorafenibe (veja o item "Reações adversas").

Hemorragia - Pode ocorrer aumento do risco de hemorragias após administração de sorafenibe. A incidência de eventos hemorrágicos graves é pouco frequente. Se um evento hemorrágico precisar de intervenção médica, recomenda-se considerar a descontinuação de sorafenibe (veja o item "Reações adversas").

varfarina - Há raros registros de eventos hemorrágicos ou de aumentos da taxa internacional normalizada (INR = International Normalized Ratio) durante o tratamento concomitante com sorafenibe em alguns pacientes tratados com varfarina. Deve-se controlar regularmente as alterações do tempo de protrombina, a INR e os eventos hemorrágicos clínicos em pacientes que tomam varfarina concomitantemente com sorafenibe (veja o item "Reações adversas").

Complicações na cura de feridas - Não foram realizados estudos formais sobre o efeito de sorafenibe na cura de feridas. Em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas graves, recomenda-se interrupção temporária do tratamento com sorafenibe como medida de precaução. A experiência clínica em relação ao intervalo de tempo para reiniciar o tratamento após intervenção cirúrgica grande é limitada. Portanto, a decisão de reiniciar o tratamento com sorafenibe nessa situação deve basear-se no julgamento clínico da cura adequada da ferida.

Isquemia cardíaca e/ou infarto - A incidência de isquemia cardíaca ou infarto de miocárdio, surgidos durante o tratamento de estudo 1213, foi maior no grupo tratado com sorafenibe (2,9%) comparado com o grupo placebo (0,4%). A incidência de isquemia cardíaca ou infarto de miocárdio, surgidos durante o tratamento no estudo 100554 foi de 2,7% no grupo tratado com sorafenibe comparado com 1,3% do grupo placebo. Pacientes com doença coronariana instável ou infarto do miocárdio recente foram excluídos destes estudos. Deve-se considerar a descontinuação temporária ou permanente de sorafenibe em pacientes que desenvolverem isquemia cardíaca e/ou infarto (veja os itens "Reações adversas" e "Resultados de eficácia").

Hemorragia - Pode ocorrer aumento do risco de hemorragias após administração de sorafenibe. A incidência

torno da administração de docetaxel, resultou em um aumento de 36 – 80% da AUC de docetaxel. Recomenda-se cuidado quando sorafenibe é co-administrado com docetaxel (veja o item "Interações Medicamentosas").

neomicina – A co-administração de neomicina pode causar uma diminuição na biodisponibilidade do sorafenibe (veja o item "Interações Medicamentosas").

Gravidez e lactação

Gravidez - Não existem estudos adequados e bem controlados realizados com mulheres grávidas que estivessem utilizando sorafenibe. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva, incluindo malformações. Demonstrou-se que sorafenibe e seus metabólitos atravessam a barreira placentária em ratas e presume-se que sorafenibe iniba a angiogênese no feto. Durante o tratamento, as mulheres devem fazer uso de método contraceptivo. As mulheres em idade fértil devem tomar conhecimento dos possíveis riscos para o feto, que incluem malformação grave (teratogenicidade), ausência de crescimento e morte fetal (embriotoxicidade). O sorafenibe não deve ser usado durante a gravidez. O médico somente deve considerar seu uso quando os possíveis benefícios justificarem os possíveis riscos para o feto (veja o item "Dados de Segurança Pré-Clínicos").

"Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica."

Mulheres em idade fértil - O sorafenibe demonstrou ser teratogênico e embriotóxico em animais. Durante o tratamento e pelo menos nas 2 semanas após o término do tratamento, deve-se adotar um método contraceptivo adequado (veja o item "Dados de Segurança Pré-Clínicos").

Lactação - Não se sabe se sorafenibe é excretado no leite humano. Em animais, sorafenibe e/ou seus metabólitos são excretados no leite. Devido ao fato de muitos fármacos serem excretados com o leite humano e como não foram estudados os efeitos de sorafenibe em crianças, a mulher deve interromper a amamentação durante o tratamento com sorafenibe.

Fertilidade - Os resultados de estudos em animais indicam que sorafenibe pode alterar a fertilidade masculina e feminina (veja o item "Dados de Segurança Pré-Clínicos").

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos ou provas que evidenciem os efeitos do sorafenibe na capacidade de dirigir um veículo ou de usar máquinas.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Idosos (acima de 65 anos), sexo e peso corporal - Nenhum ajuste de dose é necessário com base na idade (acima de 65 anos), no sexo ou no peso corporal do paciente.

Uso em crianças - Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de sorafenibe em pacientes pediátricos.

Insuficiência hepática - Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática *Child-Pugh A e B*. Não se estudou sorafenibe em pacientes com insuficiência hepática *Child-Pugh C* (veja o item "Farmacocinética em Populações Especiais – Insuficiência Hepática").

Insuficiência renal - Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave que não requiera diálise. O sorafenibe não foi estudado em pacientes submetidos a diálise (veja o item "Farmacocinética em populações especiais – Insuficiência renal"). Recomenda-se monitorar o equilíbrio hídrico e eletrolítico nos pacientes com risco de disfunção renal.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Indutores do CYP3A4 – A administração concomitante contínua de sorafenibe e rifampicina reduziu a AUC de sorafenibe em 37%, na média. Os demais indutores da atividade do CYP3A4 (por exemplo *Hypericum perforatum*, conhecido como erva-de-são-joão, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital e dexametasona) podem aumentar também o metabolismo de sorafenibe e consequentemente reduzir suas concentrações.

Inibidores do CYP3A4 - O cetoconazol, um potente inibidor 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 sorafenibe. Portanto, as interações farmacocinéticas clínicas de sorafenibe com os inibidores de CYP3A4 são pouco prováveis.

Substratos do CYP2C9 - Avaliou-se o possível efeito de sorafenibe sobre a varfarina (um substrato do CYP2C9) em pacientes tratados com sorafenibe em comparação com outros pacientes tratados com placebo. O tratamento concomitante com sorafenibe e varfarina não resultou em alterações na PT-INR média em comparação com placebo. Entretanto, é necessário controlar regularmente a INR de pacientes que tomam varfarina (veja o item "Advertências").

Substratos seletivos de isoformas CYP - O sorafenibe não inibe nem induz as isoenzimas do citocromo P450.

Combinação com outros agentes antineoplásicos - Em estudos clínicos administrados com sorafenibe em combinação com uma série de agentes antineoplásicos, com sua posologia habitual, incluindo gencitabina, oxaliplatina, doxorubicina e irinotecano. O tratamento concomitante com sorafenibe resultou em aumento de 21% na AUC da doxorubicina. Quando se administrou com irinotecano, cujo metabólito ativo SN-38 segue sendo metabolizado pela via UGT1A1, produziu-se aumento de 67 – 120% da AUC do SN-38 e aumento de 26 – 42% da AUC do irinotecano. Não se conhece o significado clínico desses resultados (veja o item "Advertências"). A coadministração de sorafenibe (200 mg duas vezes/dia ou 400 mg duas vezes/dia, administrados do 2º ao 19º dias de cada ciclo de 21 dias) e de docetaxel (75 ou 100 mg/m², administrado uma vez a cada 21 dias) com uma pausa de 3 dias em torno da administração de docetaxel resultou em um aumento de 36–80% na AUC de docetaxel e de 16–32% na C_{max} de docetaxel. Recomenda-se cautela ao administrar sorafenibe com docetaxel (veja o item "Advertências").

neomicina – A coadministração de neomicina, um agente anti-microbiano não sistêmico, utilizado na erradicação da flora gastrointestinal, interfere com a reutilização entero-hepática do sorafenibe (veja o item "Características Farmacológicas", "Metabolismo e Eliminação") resultando na diminuição da exposição ao mesmo. Em voluntários saudáveis, tratados com neomicina por 5 dias, a biodisponibilidade média do sorafenibe diminuiu em 54%. A significância clínica desses achados é desconhecida. Efeitos de outros antibióticos não foram estudados, mas dependerá da capacidade do antibiótico em diminuir a atividade da glicuronidase.

Interações com alimentos - Vide item "Posologia".

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os dados descritos nesta seção refletem a exposição ao Nexavar[®] de 748 pacientes que participaram de estudos controlados com placebo no carcinoma hepatocelular (n=297) ou carcinoma celular renal avançado (n=451).

Os eventos adversos mais frequentes (≥20%), que foram considerados como relacionados ao Nexavar[®], nos pacientes com CCR ou CHC são fadiga, perda de peso, eritema/descamação, reação cutânea palmo-plantar, alopecia, diarreia, anorexia, náusea e dor abdominal.

As taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos não podem ser comparadas diretamente de uma droga a outra e podem não refletir as taxas observadas na prática, por serem os estudos clínicos conduzidos sob uma ampla variedade de condições.

Reações adversas no carcinoma hepatocelular (CHC), estudo 100554
A tabela 1a mostra a percentagem de eventos adversos observados nos pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC), relatados em pelo menos 10% dos pacientes e em uma taxa maior no grupo de Nexavar[®] do que no grupo placebo no estudo 100554. Eventos adversos classificados como Grau 3 CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), foram relatados em 39% dos pacientes que receberam Nexavar[®], comparados a 24% dos pacientes que receberam placebo. Eventos adversos de Grau 4 CTCAE foram relatados em 6% dos pacientes que receberam Nexavar[®], comparados a 8% dos pacientes que receberam placebo.

Tabela 1a - Eventos adversos relatados em pelo menos 10% dos pacientes e em uma taxa superior no grupo de Nexavar[®] do que no grupo placebo – Estudo 100554 (CHC)

Evento adverso* NCI-CTCAE v3 Categoria / Termo	Nexavar [®] , N = 297			Placebo, N = 302		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Qualquer evento	98	39	6	96	24	8
Sintomas constitucionais						
Fadiga	46	9	1	45	12	2
Perda de peso	30	2	0	10	1	0
Dermatologia/pele						
Eritema/descamação	19	1	0	14	0	0
Prurido	14	< 1	0	11	< 1	0
Reação cutânea palmo-plantar	21	8	0	3	< 1	0
Pele seca	10	0	0	6	0	0
Alopecia	14	0	0	2	0	0
Sintomas gastrointestinais						
Diarréia	55	10	< 1	25	2	0
Anorexia	29	3	0	18	3	< 1
Náusea	24	1	0	20	3	0
Vômito	15	2	0	11	2	0
Constipação	14	0	0	10	0	0
Pâncreas/hepatobiliar						
Disfunção hepática	11	2	1	8	2	1
Dor						
Dor, abdominal	31	9	0	26	5	1

* No estudo 100554 (CHC), a taxa de ascite foi similar em ambos os grupos, Nexavar[®] e placebo.

Foi relatada hipertensão em 9% dos pacientes tratados com Nexavar[®] e 4% daqueles tratados com placebo. Hipertensão de Grau 3 CTCAE foi relatada em 4% dos pacientes tratados com Nexavar[®] e 1% dos pacientes tratados com placebo. Nenhum paciente de ambos os grupos relatou eventos de Grau 4 CTCAE.

Hemorragia/sangramento foram relatados em 20% dos pacientes com placebo e 18% daqueles que receberam Nexavar[®]. As taxas de sangramento Grau 3 e 4 CTCAE foram também maiores no grupo placebo (Grau 3 CTCAE em 5% no grupo placebo e 3% no grupo tratado com Nexavar[®] e Grau 4 CTCAE em 4% no grupo placebo e 2% no grupo tratado com Nexavar[®]). Foram relatados sangramentos de varizes esofágicas em 4% dos pacientes tratados com placebo e 2,4% dos tratados com Nexavar[®]. Disfunção renal foi relatada em 2,6% dos pacientes com placebo e 0,3% daqueles que receberam Nexavar[®].

Reações adversas no estudo 11213 de CCR
A Tabela 2a mostra a percentagem de pacientes com CCR que apresentaram eventos adversos relatados em pelo menos 10% dos pacientes e em taxa maior no grupo de Nexavar[®] do que no grupo placebo no estudo 11213. Eventos adversos de Grau 3 CTCAE foram relatados em 31% dos pacientes que receberam Nexavar[®] comparados com 22% dos pacientes que receberam placebo. Eventos adversos de Grau 4 CTCAE foram relatados em 7% dos pacientes que receberam Nexavar[®] comparados aos 6% dos pacientes que receberam placebo.

Tabela 2a: Eventos adversos relatados em pelo menos 10% de pacientes tratados com Nexavar[®] – estudo 11213 (CCR)

Eventos adversos NCI-CTCAE v3 Categoria / Termo	Nexavar [®] , N = 451			Placebo, N = 451		
	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %	Todos os graus %	Grau 3 %	Grau 4 %
Qualquer evento	95	31	7	86	22	6
Cardiovascular, geral						
Hipertensão	17	3	< 1	2	< 1	0
Sintomas constitucionais						
Fadiga	37	5	< 1	28	3	< 1
Perda de peso	10	< 1	0	6	0	0
Dermatologia/pele						
Eritema/descamação	40	< 1	0	16	< 1	0
Reação cutânea palmo-plantar	30	6	0	7	0	0
Alopecia	27	< 1	0	3	0	0
Prurido	19	< 1	0	6	0	0
Pele seca	11	0	0	4	0	0
Sintomas gastrointestinais						
Diarréia	43	2	0	13	< 1	0
Náusea	23	< 1	0	19	< 1	0
Anorexia	16	< 1	0	13	1	0
Vômito	16	< 1	0	12	1	0
Constipação	15	< 1	0	11	< 1	0
Hemorragia/sangramento						
Hemorragia – todos os locais	15	2	0	8	1	< 1
Neurologia						
Neuropatia sensorial	13	< 1	0	6	< 1	0
Dor						
Dor, abdominal	11	2	0	9	2	0
Dor, articular	10	2	0	6	< 1	0
Dor, cefaléia	10	< 1	0	6	< 1	0
Pulmonar						
Dispneia	14	3	< 1	12	2	< 1

Dados adicionais procedentes de vários estudos clínicos
Relataram-se os seguintes eventos adversos relacionados ao fármaco, além de alterações laboratoriais, nos estudos clínicos realizados com sorafenibe (10% ou mais = muito frequentes; 1 a <10% = frequentes; 0,1 a < 1% = pouco frequentes):

Cardiovascular
Frequente: insuficiência cardíaca congestiva*
Pouco frequente: crises hipertensivas*, isquemia miocárdica e/ou infarto*

Dermatologia
Muito frequente: eritema
Frequente: dermatite esfoliativa, acne, vermelhidão (*rash* cutâneo)
Pouco frequente: foliculite, eczema, eritema multiforme, ceratoacantomas/ carcinoma espinocelular, Síndrome de Stevens-Johnson

Digestivo
Muito frequente: aumento da lipase e da amilase
Frequente: mucosite, estomatite (incluindo boca seca e glossodinia), dispepsia, disfgia
Pouco frequente: pancreatite, refluxo gastrointestinal, gastrite, perfuração gastrintestinal*

Observe-se que as elevações de lipase são muito frequentes (41%, veja o item "Alterações em exames laboratoriais"); o diagnóstico de pancreatite não deve ser dado baseando-se somente nos valores laboratoriais anormais.

Distúrbios gerais
Muito frequente: hemorragia (incluindo gastrointestinal* e trato respiratório* e casos pouco frequentes de hemorragia cerebral*), astenia, dor (incluindo dor bucal, tumoral e dor nos ossos)
Frequente: diminuição do apetite, quadros clínicos semelhantes a gripe, febre
Pouco frequente: infecção

Hematologia
Muito frequente: leucopenia, linfopenia
Frequente: anemia, neutropenia, trombocitopenia
Pouco frequente: alterações da INR

Hipersensibilidade
Pouco frequente: reações de hipersensibilidade (incluindo reações cutâneas e urticária)

Metabolismo e nutrição
Muito frequente: hipofosfatemia
Frequente: aumento transitório das transaminases
Pouco frequente: desidratação, hiponatremia, aumento transitório da fosfatase alcalina, elevação de bilirrubina (incluindo icterícia), hipotireoidismo, hipertireoidismo, colecistite, colangite.

Musculoesquelético
Frequente: artralgia, mialgia

Sistema nervoso e psiquiatria
Frequente: depressão
Pouco frequente: zumbido, leucoencefalopatia posterior reversível*

Renal e geniturinário
Frequente: insuficiência renal

Reprodução
Frequente: disfunção erétil
Pouco frequente: ginecomastia

Respiratório
Frequente: rouquidão
Pouco frequente: rinorréia, eventos como doença intersticial pulmonar.
*Estes episódios podem ser potencialmente fatais ou fatais e são pouco frequentes.

Adicionalmente, os seguintes eventos adversos significativos foram relatados e classificados como incidentes durante os estudos clínicos de Nexavar[®]: ataque isquêmico transitório, arritmia e tromboembolismo. Para esses eventos não se estabeleceu uma relação causal com Nexavar[®].

Um estudo controlado, randomizado, comparando eficácia e segurança da carboplatina e paclitaxel associados ou não ao sorafenibe em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) que nunca haviam recebido tratamento, estágio IIIB-IV, foi interrompido precocemente quando o Comitê de Monitoramento de Dados Independente concluiu que o estudo não atingiria o objetivo primário na melhoria da sobrevida global. Eventos de segurança foram geralmente semelhantes com sorafenibe, em comparação com 3% dos pacientes em cada grupo. Muitos dos aumentos de lipase e amilase foram transitórios e na maioria dos casos não foi interrompido o tratamento com Nexavar[®]. Relatou-se pancreatite clínica em 1 dos 297 pacientes tratados com Nexavar[®] (grau CTCAE 2).

A segurança também foi avaliada em um conjunto compreendido por 638 pacientes tratados com Nexavar[®] em estudos Fase II, incluindo 202 pacientes com carcinoma de células renais, 137 pacientes com carcinoma hepatocelular e 299 pacientes com outros cânceres. Os eventos adversos mais comuns relacionados ao fármaco, e relatados em pacientes tratados com Nexavar[®] nesses estudos foram exantema (38%), diarreia (37%), reação cutânea em mãos e pés (35%) e fadiga (33%). As respectivas taxas de eventos adversos de Grau 3 e 4 CTC (*Common Toxicity Criteria of National Cancer Institute – v 2.0*) relacionados ao fármaco, em pacientes tratados com Nexavar[®], foram 37% e 3%, respectivamente.

Alterações em exames laboratoriais nos pacientes com CCR (estudo 11213)
Constam aumentos frequentes nos níveis de lipase e amilase. No estudo 11213 ocorreram aumentos de lipase de graus CTCAE 3 ou 4 em 12% dos pacientes no grupo tratado com sorafenibe, em comparação com 7% dos pacientes no grupo placebo. Constam aumentos da amilase de graus CTCAE 3 ou 4 em 1% dos pacientes no grupo tratado com sorafenibe, em comparação com 3% dos pacientes no grupo placebo. No estudo 1 observou-se pancreatite clínica (grau CTCAE 4) em 2 dos 451 pacientes tratados com sorafenibe e em 1 dos 451 pacientes (grau CTCAE 2) no grupo de placebo.

Alterações em exames laboratoriais nos pacientes com CHC (estudo 100554)
Observaram-se aumentos nos níveis de lipase em 40% dos pacientes tratados com Nexavar[®] comparados com 37% dos pacientes no grupo placebo. Ocorreram aumentos de lipase de graus CTCAE 3 ou 4 em 9% dos pacientes em cada grupo. Observaram-se aumentos da amilase em 34% dos pacientes tratados com Nexavar[®] comparados com 29% dos pacientes no grupo placebo. Foram relatados aumentos da amilase de graus CTCAE 3 ou 4 em 2% dos pacientes de cada grupo. Muitos dos aumentos de lipase e amilase foram transitórios e na maioria dos casos não foi interrompido o tratamento com Nexavar[®]. Relatou-se pancreatite clínica em 1 dos 297 pacientes tratados com Nexavar[®] (grau CTCAE 2).

SUPERDOSE

Não existe nenhuma informação específica em caso de superdose de sorafenibe. A dose máxima de sorafenibe estudada clinicamente foi de 800 mg duas vezes ao dia. As reações adversas observadas com essa dose foram principalmente diarreia e reações dermatológicas. Na suspeita de superdose deve-se interromper a administração de sorafenibe e instaurar tratamento de suporte.

ARMAZENAGEM

Nexavar[®] deve ser guardado na sua embalagem original, em local seco e a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

ATENÇÃO: Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, podem ocorrer efeitos indesejáveis e não conhecidos. Nesses casos, informe seu médico.

MS-1.7056.0029
Farm. Resp.: Dr. Braulio Lordello
CRF-SP nº 9496

Fabricado por:
Bayer HealthCare AG
Leverkusen - NRW – Alemanha
Importado e distribuído por:
Bayer S.A
Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro
04779-900 – São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerscheringpharma.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayerhealthcare.com

Venda sob prescrição médica
Lote, datas de fabricação e validade: vide cartucho
VE0209-CCDS13



Bayer