

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Nexavar® 200 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de sorafenib (como tosilato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimidos rojos, redondos, biconvexos, recubiertos con película y marcados con la cruz de Bayer en una cara y "200" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Carcinoma hepatocelular. Nexavar® está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (ver sección 5.1). Carcinoma de células renales. Nexavar® está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleucina-2 o que se consideren inapropiados para dicha terapia. **4.2. Posología y forma de administración.** El tratamiento con Nexavar® debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer. La dosis recomendada de Nexavar® en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Se recomienda administrar sorafenib fuera de las comidas o con una comida moderada o baja en grasas. Si el paciente tiene intención de tomar una comida rica en grasas, deben administrarse los comprimidos de sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua. El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. **Ajustes de la posología:** El control de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Nexavar®. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg una vez al día (ver sección 4.4). **Pacientes pediátricos:** No se han estudiado la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes (< 18 años). No se recomienda el uso de Nexavar® en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia (ver sección 5.3). **Pacientes ancianos:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en ancianos (pacientes mayores de 65 años de edad). **Insuficiencia renal:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes que requieran diálisis (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh A y B (leve a moderado). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C (grave) (ver sección 4.4 y 5.2). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Toxicidades dermatológicas:** Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes de Nexavar® son la reacción cutánea mano-pie (eritrodiesstesia palmo-plantar) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT (Common Toxicity Criteria - Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con Nexavar®. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de Nexavar® o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Nexavar® (ver sección 4.8). **Hipertensión:** En los pacientes tratados con Nexavar®, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Habitualmente la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al principio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar. La presión arterial debe controlarse regularmente y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas habituales. En caso de hipertensión grave o persistente, o crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe considerarse la interrupción permanente de Nexavar® (ver sección 4.8). **Hemorragia:** Puede producirse un incremento del riesgo de hemorragias después de la administración de Nexavar®. Si un acontecimiento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de Nexavar® (ver sección 4.8). **Isquemia cardíaca y/o infarto:** En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (estudio 1, ver sección 5.1), la incidencia de acontecimientos de isquemia cardíaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Nexavar® fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4 %). En el estudio 3 (ver sección 5.1), la incidencia de acontecimientos de isquemia cardíaca / infarto durante el tratamiento fue de 2,7 % en el grupo con Nexavar® comparado con el 1,3 % en el grupo con placebo. Los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de estos ensayos. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Nexavar® en pacientes que desarrollan isquemia cardíaca y/o infarto (ver sección 4.8). **Perforación gastrointestinal:** La perforación gastrointestinal es un efecto poco frecuente y se ha notificado en menos del 1% de los pacientes que tomaban sorafenib. En algunos casos este efecto no se asoció a un tumor intraabdominal aparente. La terapia con sorafenib debe interrumpirse (ver sección 4.8). **Insuficiencia hepática:** No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C (grave). Como sorafenib se elimina principalmente a través de la vía hepática, la exposición puede incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 5.2). **Coadministración de warfarina:** En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con Nexavar®, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR - International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos clínicos (ver secciones 4.5 y 4.8). **Complicaciones de la cicatrización de heridas:** No se han realizado estudios formales sobre el efecto de sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Nexavar®. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con Nexavar® después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida. **Ancianos:** La experiencia con el uso de Nexavar® en pacientes ancianos es limitada. Se han notificado casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal. **Carcinoma de células renales: Pacientes de alto riesgo,** según el grupo de pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), no fueron incluidos en el ensayo clínico fase III en carcinoma de células renales (ver estudio 1 en sección 5.1); y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado. **Interacciones fármaco-fármaco:** Se recomienda precaución al administrar Nexavar® conjuntamente con compuestos que se metabolizan / eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecan) o UGT1A9 (ver sección 4.5). No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib cuando se administra concomitantemente con antiácidos (ver sección 4.5). Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.5). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Fármacos antiácidos:** La solubilidad del sorafenib disminuye a pH elevado. El efecto sobre la biodisponibilidad de sorafenib de los fármacos antiácidos tales como los antiácidos, antagonistas H2 o los inhibidores de la bomba de protones, no ha sido estudiado. No se pueden excluir la aparición de descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib y, si es posible, el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con sorafenib. **Inductores de enzimas metabólicas:** La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37% en el AUC de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, *Hypericum perforatum* también conocido como Hierba de San Juan, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y dexametasona) pueden también incrementar el metabolismo de sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de sorafenib. **Inhibidores de CYP3A4:** Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado una vez al día durante 7 días a voluntarios varones sanos no alteró el AUC media de una única dosis de 50 mg de sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de sorafenib con inhibidores de CYP3A4. **Sustratos de CYP2C9:** Sorafenib inhibió CYP2C9 *in vitro*. No es posible descartar que sorafenib pueda aumentar las concentraciones de sustratos de CYP2C9, administrados de forma concomitante. El tratamiento concomitante de Nexavar® y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TP-INR medio, en comparación con el placebo. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona (ver sección 4.4). **Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8:** Sorafenib inhibió CYP2B6 y CYP2C8 *in vitro*, pero no se ha evaluado la relevancia clínica de esta inhibición. No puede descartarse que sorafenib incremente las concentraciones de sustratos de CYP2B6 (p.ej., bupropiona, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona) y CYP2C8 (p.ej., paclitaxel, amodiaquina, repaglinida) administrados de forma concomitante. **Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9:** *In vitro*, sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido (ver abajo y sección 4.4). **Sustratos de isoenzimas selectivas CYP:** La administración concomitante de sorafenib y midazolam, dextrometorfano u omeprazol, que son sustratos de los citocromos CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19, respectivamente, no alteró la exposición a estos agentes. Esto indica que sorafenib no es un inhibidor ni un inductor de estos isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre sorafenib y los sustratos de estos enzimas. **Estudios *in vitro* de la inducción del enzima CYP:** Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con sorafenib, indicando que es improbable que sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4. **Sustratos de P-gp:** *In vitro*, sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-glicoproteína (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de P-gp como la digoxina no puede descartarse con un tratamiento concomitante con sorafenib. **Combinación con otros agentes antineoplásicos:** En ensayos clínicos, se ha administrado Nexavar® conjuntamente con una serie de agentes antineoplásicos con sus pautas de dosis habituales, incluyendo gemcitabina, oxaliplatino, doxorubicina e irinotecan. Sorafenib careció de efectos en la farmacocinética de gemcitabina u oxaliplatino. El tratamiento concomitante con Nexavar® dio lugar a un incremento del 21% en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67 - 120% del AUC de SN-38 y un incremento del 26 - 42% del AUC de irinotecan. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos (ver sección 4.4). Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m² administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36 - 80% del AUC de docetaxel y un aumento del 16 - 32% de la C_{max} de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.4). **4.6. Embarazo y lactancia.** No se dispone de datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones (ver sección 5.3). En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que sorafenib provoque efectos nocivos en el feto. Nexavar® no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que se demuestre claramente que es necesario después de una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y los riesgos para el feto. Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Los resultados de estudios animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3). No se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche. Como sorafenib puede tener efectos nocivos en el crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con sorafenib. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No hay indicios de que Nexavar® tenga influencia sobre la capacidad para conducir o manipular máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas más comunes fueron diarreas, exantema, alopecia y síndrome mano-pie (corresponde al síndrome de eritrodiesstesia palmo-plantar en MedDRA).

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en al menos el 5 % de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento - ensayo 11213 en carcinoma de células renales (ver ensayo 1 en sección 5.1).

Clasificación de órganos del sistema	Término preferido	Nexavar® N=451			Placebo N=451		
		Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Trastornos vasculares	hipertensión	12%	2%	<1%	1%	<1%	0%
	rubor	6%	0%	0%	2%	0%	0%
Trastornos gastrointestinales	diarrea	38%	2%	0%	9%	<1%	0%
	náuseas	16%	<1%	0%	12%	<1%	0%
	vómitos	10%	<1%	0%	6%	<1%	0%
	estreñimiento	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema	28%	<1%	0%	9%	<1%	0%
	alopecia	25%	<1%	0%	3%	0%	0%
	Síndrome mano-pie**	19%	4%	0%	3%	0%	0%
	prurito	17%	<1%	0%	4%	0%	0%
	eritema	15%	0%	0%	4%	0%	0%
	piel seca	11%	0%	0%	2%	0%	0%
	exfoliación cutánea	7%	<1%	0%	2%	0%	0%
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y del hueso	artralgia	6%	<1%	0%	3%	0%	0%
	dolor en extremidades	6%	<1%	0%	2%	0%	0%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga	15%	2%	0%	11%	<1%	0%
	astenia	9%	<1%	0%	4%	<1%	0%

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en al menos el 5 % de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento - ensayo 100554 en carcinoma hepatocelular (ver ensayo 3 en sección 5.1).

Clasificación de órganos del sistema	Término preferido	Nexavar® N=297			Placebo N=302		
		Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	11%	<1%	0%	3%	<1%	0%
Trastornos gastrointestinales	diarrea	39%	8%	0%	11%	2%	0%
	náuseas	11%	<1%	0%	8%	1%	0%
	dolor abdominal	7%	2%	0%	3%	<1%	0%
	vómitos	5%	1%	0%	3%	<1%	0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome mano-pie**	18%	7%	0%	2%	0%	0%
	alopecia	14%	0%	0%	2%	0%	0%
	exantema	11%	<1%	0%	8%	0%	0%
	prurito	8%	0%	0%	7%	<1%	0%
	piel seca	8%	0%	0%	4%	0%	0%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga	17%	2%	<1%	13%	3%	<1%
	astenia	6%	1%	<1%	2%	<1%	0%
Exploraciones complementarias	pérdida de peso	9%	2%	0%	<1%	0%	0%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	ronquera	5%	0%	0%	<1%	0%	0%

En la tabla 3, se enumeran las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100, <1/10), poco frecuente (≥1/1.000, <1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100, < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000, < 1/100
Infecciones e infestaciones			foliculitis, infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia, neutropenia anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria)
Trastornos endocrinos			hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipofosfatemia	anorexia	hiponatremia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos		depresión	
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial periférica	Leucoencefalopatía posterior reversible*
Trastornos de oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus	
Trastornos cardíacos			isquemia e infarto de miocardio* insuficiencia cardíaca congestiva*
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*, hipertensión)		crisis hipertensivas *
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		ronquera	rinorrea
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos	estreñimiento, estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia), dispepsia, disfagia	enfermedad de reflujo gastroesofágico, pancreatitis, gastritis, perforaciones gastrointestinales*
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia, colelitiasis, colangitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema, alopecia, síndrome palmo-plantar** eritema, prurito	piel seca, dermatitis exfoliativa, acné, descamación de la piel	ecema, eritema multiforme menor, queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia, mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga, dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea)	astenia, fiebre enfermedad tipo gripe	
Exploraciones complementarias	Aumento amilasa Aumento lipasa	Pérdida de peso, Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre, Anomalías en el nivel de protrombina

* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. ** El síndrome mano-pie corresponde al síndrome de eritrodiesstesia palmo-plantar en MedDRA. **Alteraciones en las pruebas de laboratorio:** Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa en el ensayo 1 (CCR) y en el ensayo 3 (CH), se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 ó 4 en el 11 % y 9 % de los pacientes del grupo con Nexavar®, respectivamente, en comparación con el 7 % y 9 % de los pacientes del grupo placebo. En el ensayo 1 y en el ensayo 3 se notificaron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1 % y 2 % de los pacientes del grupo con Nexavar®, respectivamente, en comparación con el 3 % de los pacientes en ambos grupos placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con Nexavar® en el ensayo 1 y en 1 de los 297 pacientes tratados con Nexavar® en el ensayo 3, se describió una pancreatitis clínica (CTCAE de grado 4), así como en 1 de los 451 pacientes (CTCAE de grado 2) en el grupo placebo del ensayo 1. La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45 % y 35 % de los pacientes tratados con Nexavar®, en comparación con el 12 % y 11 % de los pacientes con placebo en el ensayo 1 y en el ensayo 3, respectivamente. En el ensayo 1, en el 13 % de los pacientes tratados con Nexavar® y en el 3 % de los pacientes del grupo placebo se produjo una hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (1 - 2 mg/dl), en el ensayo 3, en el 11 % de los pacientes tratados con Nexavar® y en el 2 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo 1, no se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE de grado 4 (< 1 mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con Nexavar® ni con placebo, en el ensayo 3 se dio 1 caso en el grupo placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al Nexavar®. En 2,5 % de los pacientes tratados con Nexavar® ocurrieron alteraciones en los resultados del laboratorio de CTCAE de grado 3 ó 4 incluyendo linfopenia y neutropenia. **4.9. Sobredosis.** No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Nexavar®. La dosis máxima de sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron principalmente diarrea y acontecimientos dermatológicos. En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Nexavar® e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteínquinasa, Código ATC: L01XE05. Sorafenib es un inhibidor

multiquinasa que ha demostrado poseer propiedades tanto antiproliferativas como antiangiogénicas *in vitro* e *in vivo*. **Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:** Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β). Las RAF quinazas son quinazas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa. **Eficacia clínica:** La seguridad y eficacia clínica de Nexavar[®] han sido estudiadas en pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) y en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado. **Carcinoma hepatocelular:** El Ensayo 3 (Ensayo 100554) fue un ensayo de Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 602 pacientes con carcinoma hepatocelular. Las características basales y demográficas de la enfermedad fueron comparables entre el grupo Nexavar[®] y el grupo placebo con respecto al estado ECOG (estado 0: 54 % vs. 54 %; estado 1: 38 % vs. 39 %; estado 2: 8 % vs. 7 %), estadio TNM (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 %), y estadio BCLC (estadio B: 18,1 % vs. 16,8 %; estadio C: 81,6 % vs. 83,2 %; estadio D: < 1 % vs. 0 %). El estudio se detuvo después que un análisis intermedio planeado de supervivencia global superase el límite de eficacia preespecificado. Este análisis mostró una ventaja estadísticamente significativa de Nexavar[®] frente a placebo para supervivencia global (HR: 0,69, p = 0,00058, ver Tabla 4). En los factores de estratificación preespecificados (estado ECOG, presencia o ausencia de invasión macroscópica vascular y/o diseminación extrahepática del tumor) la razón de riesgo favoreció sistemáticamente a Nexavar[®] frente a placebo. El análisis descriptivo de subgrupos sugirió un efecto del tratamiento potencialmente menos pronunciado para los subgrupos de pacientes menores de 65 años de edad y aquellos con enfermedad metastásica. Se dispone de datos limitados de este estudio en pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh B y incluyendo solo un paciente con Child Pugh C.

Tabla 4: Resultados de eficacia del ensayo 3 (ensayo 100554) en carcinoma hepatocelular

Parámetro de eficacia	Nexavar [®] (N=299)	Placebo (N=303)	Valor P	HR (95% CI)
Supervivencia global (SG) (mediana, semanas (95% CI))	46.3 (40.9, 57.9)	34.4 (29.4, 39.4)	0.00058*	0.69 (0.55, 0.87)
Tiempo hasta la progresión (TTP) (mediana, semanas (95% CI))**	24.0 (18.0, 30.0)	12.3 (11.7, 17.1)	0.000007	0.58 (0.45, 0.74)

CI=Intervalo confianza, HR=razón de riesgo (Nexavar[®] sobre placebo); *estadísticamente significativo ya que el valor p fue inferior al límite preespecificado de finalización O'Brien Fleming de 0,0077; **revisión radiológica independiente. **Carcinoma de células renales:** La seguridad y eficacia de Nexavar[®] en el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado se ha estudiado en dos ensayos clínicos: El ensayo 1 (ensayo 11213) fue un ensayo de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo realizado en 903 pacientes. Sólo fueron incluidos pacientes con carcinoma renal de células claras y riesgo bajo o intermedio según el MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Los objetivos principales del ensayo fueron supervivencia global y supervivencia libre de progresión (SLP). Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0 y la mitad de los pacientes estaban en el grupo pronóstico bajo de MSKCC. La SLP fue determinada en una revisión radiológica independiente ciega según criterios RECIST. El análisis de SLP se realizó a los 342 eventos en 769 pacientes. La mediana de SLP fue de 167 días en los pacientes aleatorizados a Nexavar[®] comparado a 84 días en los pacientes con placebo (HR = 0,44; IC del 95 %: 0,35 - 0,55; p < 0,000001). La edad, el grupo pronóstico de MSKCC, el estado funcional ECOG y la terapia previa no afectaron el resultado del tratamiento. Un análisis intermedio (segundo análisis intermedio) para la supervivencia global se realizó a las 367 muertes en 903 pacientes. El valor nominal de alfa para este análisis fue de 0,0094. La mediana de la supervivencia fue de 19,3 meses para los pacientes aleatorizados a Nexavar[®] comparado con los 15,9 meses en los pacientes con placebo (HR = 0,77; IC del 95 %: 0,63 - 0,95; p = 0,015). En el momento de este análisis, unos 200 pacientes fueron cruzados a sorafenib desde el grupo placebo. El ensayo 2 fue un ensayo de discontinuación de Fase II en pacientes con enfermedades metastásicas, incluyendo CCR. Los pacientes con enfermedad estable en terapia con Nexavar[®] fueron aleatorizados a placebo o terapia continuada con Nexavar[®]. La supervivencia libre de progresión en pacientes con CCR fue significativamente más prolongada en el grupo con Nexavar[®] (163 días) que en el grupo placebo (41 días) (p = 0,0001, HR = 0,29).

5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción y distribución: Tras la administración de los comprimidos de Nexavar[®], la biodisponibilidad relativa media es del 38 - 49 %, cuando se compara con una solución oral. No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Después de la administración oral, sorafenib alcanza picos plasmáticos en aproximadamente 3 horas. Con una comida rica en grasas, la absorción de sorafenib se reduce en un 30 %, en comparación con la administración en ayunas. La C_{max} media y el AUC aumentan por debajo de un incremento proporcional, cuando la dosis supera los 400 mg administrados dos veces al día. La unión *in vitro* de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas es del 99,5 %. La dosificación múltiple de Nexavar[®] durante 7 días dio lugar a una acumulación de 2,5 a 7 veces, en comparación con la administración de una dosis única. Las concentraciones plasmáticas de sorafenib en estado estacionario se alcanzan en 7 días, con una relación pico/valle de las concentraciones medias inferior a 2. **Metabolismo y eliminación:** La semivida de eliminación de sorafenib es de aproximadamente 25 - 48 horas. Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado pasando por un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronización mediada por UGT1A9. Sorafenib supone alrededor del 70 - 85 % de los analitos circulantes en plasma en estado estacionario. Se han identificado 8 metabolitos de sorafenib, de los cuales cinco se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, la N-óxido piridina, demuestra una potencia *in vitro* similar a la del sorafenib y supone alrededor del 9 - 16 % de los analitos circulantes en estado estacionario. Después de la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación de solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77 % de la dosis por heces y el 19 % por orina como metabolitos glucuronizados. La proporción de sorafenib inalterado supuso un 51 % de la dosis y se pudo observar en heces, pero no en orina, indicando que la excreción biliar del fármaco inalterado puede contribuir a la eliminación de sorafenib. **Farmacocinética en poblaciones especiales:** Los análisis de los datos demográficos sugieren que no existe una relación entre farmacocinética y edad (hasta 65 años), sexo o peso corporal. **Población pediátrica:** No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de sorafenib en pacientes pediátricos. **Raza:** No hay diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre sujetos caucásicos y asiáticos. **Insuficiencia renal:** En cuatro ensayos clínicos de Fase I, la exposición en estado estacionario al sorafenib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en comparación con las exposiciones en pacientes con una función renal normal. En un ensayo de farmacología clínica (dosis única de 400 mg de sorafenib), no se observó una relación entre la exposición a sorafenib y la función renal en pacientes con la función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes que requieren diálisis. **Insuficiencia hepática:** En pacientes con carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática leve o moderada, los valores de exposición fueron comparables y se situaron dentro del rango de exposición observado en pacientes sin alteraciones hepáticas. No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C (grave). Sorafenib se elimina principalmente por vía hepática y la exposición puede estar incrementada en esta población de pacientes. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** El perfil de seguridad preclínica de sorafenib se evaluó en ratones, ratas, perros y conejos. Los estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron cambios (degeneraciones y regeneraciones) en diferentes órganos con exposiciones inferiores a la exposición clínica prevista (a partir de comparaciones de AUC). Tras la administración de dosis repetidas a perros jóvenes y en crecimiento, se observaron efectos sobre huesos y dientes, con exposiciones inferiores a la exposición clínica. Los cambios consistieron en un engrosamiento irregular de la placa de crecimiento femoral, hipocelularidad de la médula ósea adyacente a la placa de crecimiento alterada y alteraciones en la composición de la dentina. En perros adultos no se indujeron efectos similares. Se realizó un programa estándar de estudios de genotoxicidad y se obtuvieron resultados positivos en forma de un incremento de aberraciones cromosómicas estructurales en un ensayo en células mamíferas *in vitro* (ovario de hámster chino) en cuanto a la clastogenicidad en presencia de activación metabólica. Sorafenib no fue genotóxico en la prueba de Ames ni tampoco en un ensayo del micronúcleo murino *in vivo*. Un producto intermedio del proceso de fabricación que también se encuentra en el medicamento final (< 0,15 %) dio positivo en cuanto a mutagénesis en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames). Además, el lote de sorafenib examinado en la serie estándar de genotoxicidad incluyó un 0,34 % de PAPE. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con sorafenib. No se han realizado estudios específicos con sorafenib en animales para evaluar el efecto en la fertilidad. Sin embargo, cabe esperar un efecto adverso en la fertilidad masculina y femenina, porque los estudios de dosis repetidas en animales han demostrado cambios en los órganos reproductores masculinos y femeninos por debajo de la exposición clínica prevista (a partir de AUC). Los cambios típicos consistieron en signos de degeneración y retardo en testículos, epididimos, próstata y vesículas seminales de las ratas. Las ratas hembra mostraron necrosis central del cuerpo lúteo e interrupción del desarrollo folicular de los ovarios. Los perros mostraron degeneración tubular en los testículos y oligospermia. Sorafenib ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administra a ratas y conejos a exposiciones inferiores a la exposición clínica. Los efectos observados incluyeron reducciones de los pesos corporales maternos y fetales, un aumento del número de reabsorciones fetales y un aumento del número de malformaciones externas y viscerales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. **Recubrimiento:** hipromelosa, Macrogol (3350), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 30 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** 112 (4 x 28) comprimidos en envases de blísters transparentes (PP/aluminio). **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna precaución especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemania. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/342/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Julio 2006. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2008.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Química Farmacéutica Bayer, S.L.
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí - Barcelona, España
www.bayerscheringpharma.es