

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Weldinin 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține sorafenib 200 mg (sub formă de tosilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare roșu-brun, marcate cu „200” pe o față și plane pe cealaltă față, cu un diametru de 12,0 mm ± 5%.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carcinom hepatocelular

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

Carcinom cu celule renale

Weldinin este indicat pentru tratamentul pacienților 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.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Weldinin se va efectua sub supravegherea unui medic specializat în terapia antineoplazică.

Doze

Doza de Weldinin recomandată pentru adulți 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 apariția unei toxicități inacceptabile.

Ajustări ale dozei

În vederea controlului reacțiilor adverse suspectate, se poate impune întreruperea administrării 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 Weldinin va fi redusă la două comprimate de sorafenib 200 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Weldinin la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Vârstnici

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

Insuficiența renală

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

Se recomandă monitorizarea echilibrului hidro-electrolitic la pacienții cu risc de insuficiență renală.

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică Child-Pugh grad A sau B (ușoară până la moderată). Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică Child-Pugh grad C (severă) (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate cutanată

Cele mai frecvente reacții adverse la sorafenib sunt sindromul mână-picior (eritrodizestezie palmo-plantară) și erupția cutanată tranzitorie. Erupția cutanată tranzitorie și sindromul mână-picior se încadrează în general în CTC (Common Toxicity Criteria) de gradul 1 și 2 și apar, în general, în primele șase săptămâni de tratament cu sorafenib. Abordarea terapeutică în cazul toxicității cutanate poate include tratamentul topic pentru ameliorarea simptomatică, întreruperea administrării și/sau modificarea temporară a dozei de sorafenib sau, în cazurile severe sau persistente, oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Hipertensiune arterială

La pacienții tratați cu sorafenib s-a observat o creștere a incidenței hipertensiunii arteriale. Hipertensiunea arterială a fost, în general, ușoară până la moderată, a survenit la începutul perioadei de tratament și a cedat la tratamentul standard cu antihipertensive. Tensiunea arterială trebuie monitorizată în mod regulat și 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, trebuie luată în considerare oprirea 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 inițierea tratamentului cu sorafenib, 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 conștiință. 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 intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic

În cadrul unui studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, (studiul 1, vezi pct. 5.1), incidența evenimentelor de ischemie cardiacă/infarct miocardic apărute în timpul tratamentului a fost mai mare în grupul tratat cu sorafenib (4,9%), comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (0,4%). În studiul 3 (vezi pct. 5.1) incidența ischemiei cardiace/infarct miocardic apărute în timpul tratamentului a fost de 2,7% în grupul tratat cu sorafenib, comparativ cu 1,3% în grupul la care s-a administrat placebo. Din aceste studii au fost excluși pacienții cu boală arterială coronariană instabilă sau infarct miocardic recent. La pacienții care dezvoltă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau oprirea permanentă a tratamentului cu sorafenib (vezi pct. 4.8).

Prelungire a intervalului QT

S-a arătat că sorafenib prelungeste intervalul QT/QTc (vezi pct. 5.1), ceea ce poate conduce la creșterea riscului de aritmii ventriculare. Utilizarea sorafenib trebuie să fie făcută cu prudență la pacienți diagnosticați cu prelungire a intervalului QTc sau care pot dezvolta prelungire a intervalului QTc, cum sunt pacienții cu sindrom de interval QT prelungit congenital, pacienții tratați cu doze cumulative mari de antracicline, pacienții tratați cu anumite medicamente antiaritmice sau alte medicamente care cauzează prelungirea intervalului QT, precum și la pacienții cu tulburări electrolitice cum ar fi hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie. Când se utilizează sorafenib la acești pacienți, trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a electrocardiografei și a electroliților (magneziu, potasiu, calciu) în timpul tratamentului.

Perforații gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală este un eveniment advers mai puțin frecvent și a fost raportat la mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu sorafenib. În unele cazuri, aceasta nu s-a asociat cu tumoră intra-abdominală evidentă. Terapia cu sorafenib trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

Insuficiența hepatică

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

Administrare concomitentă cu warfarină

Rar, la unii pacienți la care s-a administrat warfarină în timpul terapiei cu sorafenib s-au constatat evenimente hemoragice sau creșteri ale INR-ului (International Normalised Ratio). La pacienții la care se administrează concomitent warfarină sau fenprocumonă vor fi monitorizate în mod regulat modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8).

Interacțiunea cu procesul de cicatrizare (vindecare a rănilor)

Nu s-au efectuat studii sistematice cu privire la interacțiunea sorafenib cu procesul de cicatrizare. Ca măsură de precauție, la pacienții supuși unor intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu sorafenib. Experiența clinică privind intervalul de timp până la reinițierea tratamentului după o intervenție chirurgicală majoră este limitată. De aceea, decizia de reluare a tratamentului cu sorafenib după o intervenție chirurgicală majoră se va baza pe aprecierea clinică a procesului de cicatrizare.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Cazuri de SLT, unele dintre ele letale, au fost raportate în cadrul supravegherii după punerea pe piață 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. Se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți și instituirea promptă a tratamentului atunci când este indicat din punct de vedere clinic și hidratarea profilactică trebuie, de asemenea, luată în considerare.

Vârstnici

Au fost raportate cazuri de insuficiență renală. Trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

Interacțiuni medicamentoase

Se recomandă prudență la administrarea sorafenib concomitent cu tipurile de substanțe a căror metabolizare/eliminare este mediată predominant de UGT1A1 (ca irinotecan) sau UGT1A9 (vezi pct. 4.5).

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

Administrarea concomitentă de neomicină sau alte antibiotice care pot afecta major microflora gastro-intestinală poate duce la o scădere a biodisponibilității sorafenib (vezi pct. 4.5). Riscul reducerii concentrației plasmatice a sorafenib trebuie luat în considerare înaintea inițierii tratamentului cu antibiotice.

A fost raportată o mortalitate mai mare în cazul pacienților cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase tratați cu sorafenib în asociere cu chemoterapiei pe bază de platină. În cadrul a două studii randomizate, privind pacienții cu carcinom pulmonar cu celule non-mici investigați în sub-grupul de pacienți cu carcinom pulmonar cu celule scuamoase tratați cu sorafenib ca terapie adăugată la tratamentul cu paclitaxel/carboplatină, HR pentru rata de supraviețuire globală a fost de 1,81 (Î 95% 1,19-2,74), iar pentru cei tratați cu sorafenib ca terapie adăugată la tratamentul cu gemcitabină și cisplatină, HR pentru rata de supraviețuire globală a fost de 1,22 (Î 95% 0,82; 1,80). Nu a fost identificată o cauză dominantă a mortalității, dar o incidență crescută a insuficienței respiratorii, reacții adverse precum hemoragii și infecții, au fost observate la pacienții tratați cu sorafenib ca terapie adăugată la chemoterapia pe bază de platină.

Atenționări specifice bolii

Carcinom cu celule renale

Pacienții cu risc crescut, conform grupului de prognostic MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), nu au fost incluși 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 acești pacienți.

Informații cu privire la excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inductorii enzimelor metabolice

Administrarea de rifampicină cu 5 zile înainte de administrarea unei doze unice de sorafenib a produs o scădere medie cu 37% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a sorafenib. Alți inductori ai activității CYP3A4 și / sau glucuronoconjugării (de exemplu *Hypericum perforatum*, cunoscută și sub numele de sunătoare, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și dexametazona) pot, de asemenea, crește metabolizarea sorafenib, ducând astfel la scăderea concentrațiilor plasmatice de sorafenib.

Inhibitorii CYP3A4

Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, administrat o dată pe zi timp de 7 zile la voluntari sănătoși de sex masculin nu a modificat media ASC în cazul administrării unei doze unice de 50 mg sorafenib. Aceste date sugerează improbabilitatea unor interacțiuni farmacocinetice clinice între sorafenib și inhibitorii CYP3A4.

Substraturile CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9

Sorafenib a inhibat *in vitro* CYP2B6, CYP2C8 și CYP2C9, cu o potență similară. Totuși, în studiile clinice de farmacocinetică, administrarea concomitentă de sorafenib 400 mg, de două ori pe zi, împreună cu ciclofosamidă, un substrat al CYP2B6 sau cu 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.

În plus, tratamentul concomitent cu sorafenib și warfarină, un substrat al CYP2C9, nu a avut ca rezultat modificări ale TP-INR mediu, comparativ cu placebo. Astfel, și riscul de inhibare a CYP2C9 de către sorafenib *in vivo*, semnificativă din punct de vedere clinic, poate fi de așteptat să fie scăzut. Cu toate

acestea, la pacienții aflați în tratament cu warfarină sau fenprocumonă trebuie să fie verificat cu regularitate INR (vezi pct. 4.4).

Substraturile CYP3A4, CYP2D6 și CYP2C19

Administrarea concomitentă a sorafenibului cu midazolam, dextrometorfan sau omeprazol, care sunt substraturi ale citocromilor CYP3A4, CYP2D6 și, respectiv, CYP2C19, nu a influențat expunerea la aceste substanțe. Acest lucru indică faptul că sorafenib nu este nici inhibitor, nici inductor al acestor izoenzime ale citocromului P450. Ca urmare, sunt improbabile interacțiuni farmacocinetice clinice între sorafenib și substraturile acestor enzime.

Substraturile UGT1A1 și UGT1A9

Glucuronoconjugarea mediată de UGT1A1 și UGT1A9 a fost inhibată *in vitro* de sorafenib. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestei observații (vezi mai jos și pct. 4.4).

Studii *in vitro* privind inducția enzimatică a CYP

Activitatea CYP1A2 și 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 și CYP3A4.

Substraturile P-gp

S-a demonstrat că proteina de transport, glicoproteina P (P-gp), a fost inhibată *in vitro* de sorafenib. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale substraturilor P-gp, cum este digoxina, nu poate fi exclusă pe durata tratamentului concomitent cu sorafenib.

Asocierea cu alte medicamente antineoplazice

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

Paclitaxel/carboplatină

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

Aceste date indică faptul că nu este necesară ajustarea dozei în cazul în care paclitaxelul și carboplatina sunt administrate în asociere cu sorafenib, cu o pauză de 3 zile pentru sorafenib (două zile anterior și în ziua administrării paclitaxelului/carboplatinei). Nu se cunoaște semnificația clinică a creșterii expunerii la sorafenib și la paclitaxel, ca urmare a administrării concomitente, fără pauză, a sorafenib.

Capecitabină

Administrarea concomitentă a capecitabinei (750-1050 mg/ m² de două ori pe zi, în zilele 1-14 la fiecare 21 zile) și 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 creștere cu 15-50% a expunerii la capecitabină și o creștere cu 0-52% a expunerii la 5-FU. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor creșteri mici până la medii ale expunerii la capecitabină și 5-FU, ca urmare a administrării concomitente cu sorafenib.

Doxorubicină/Irinotecan

Tratamentul concomitent cu sorafenib a dus la creșterea 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 creștere cu 67-120% a ASC pentru SN-38 și o creștere cu 26-42% a ASC pentru irinotecan. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor observații (vezi pct. 4.4).

Docetaxel

Docetaxel (75 sau 100 mg/m² administrat o dată la fiecare 21 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 creștere cu 36-80% a ASC a docetaxel și o creștere cu 16-32% a C_{max} a docetaxelului. Se recomandă prudență în cazul administrării sorafenib cu docetaxel (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Neomicină

Administrarea concomitentă cu neomicină, medicament antimicrobian nesistemic, utilizat pentru eradicarea florei gastro-intestinale, interferează cu recircularea enterohepatică a sorafenib (vezi pct. 5.2 Metabolizare și Eliminare), ducând la scăderea expunerii la sorafenib. La voluntarii sănătoși tratați timp de 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 și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea sorafenib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, incluzând malformații (vezi pct. 5.3). La șobolan, s-a demonstrat că sorafenib și metaboliții acestuia traversează placenta, anticipându-se astfel efectele dăunătoare ale sorafenib asupra fătului. Sorafenib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă este necesar în mod evident și în urma aprecierii atente a nevoilor mamei și a riscului pentru făt. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sorafenib se elimină prin laptele uman. La animale, sorafenib și/sau metaboliții acestuia au fost eliminați prin laptele matern. Deoarece sorafenib poate afecta negativ creșterea și dezvoltarea sugarului (vezi pct. 5.3), femeile trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu sorafenib.

Fertilitatea

Rezultatele din studiile la animale au arătat că sorafenib poate afecta fertilitatea atât la bărbați cât și la

femei (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității 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 Reacții adverse

Cele mai importante reacții adverse grave au fost infarct miocardic/ischemie, perforație gastro-intestinală, hepatită indusă de medicament, hemoragii și hipertensiune arterială / crize hipertensive.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost diareea, fatigabilitatea, alopecia, infecțiile, reacția cutanată mână-picior (corespunde sindromului eritrodisesteziac palmo-plantar din MedDRA) și erupția cutanată tranzitorie.

Reacțiile adverse raportate în numeroase studii clinice sau în timpul utilizării după punerea pe piață sunt enumerate în continuare în tabelul 1 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA) și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Toate reacțiile adverse raportate la pacienți din numeroase studii clinice sau în timpul utilizării de după punerea pe piață

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	infecție	foliculită			
Tulburări hematologice și limfatice	limfopenie	leucopenie neutropenie anemie trombocitopenie			
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții cutanate și urticarie) reacție anafilactică	angioedem	
Tulburări endocrine		hipotiroidism	hipertiroidism		
Tulburări metabolice și de nutriție	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 și vestibulare		tinitus			
Tulburări cardiace		insuficiență cardiacă congestivă* ischemie miocardică și infarct miocardic*		prelungire a intervalului QT	
Tulburări vasculare	hemoragie (include hemoragie gastro-intestinală*, la nivelul tractului respirator* și cerebrală*) hipertensiune arterială	eritem facial tranzitoriu	criză hipertensivă*		anevrisme și disecții arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		rinoree disfonie	evenimente asemănătoare bolii pulmonare interstițiale* (pneumonită, pneumonită de iradiere, afecțiuni respiratorii acute, etc.)		
Tulburări gastro-intestinale	diaree greață vărsături constipație	stomatită (inclusiv xerostomie și glosodinie) dispepsie disfagie boală de reflux gastro-esofagian	pancreatită gastrită perforații gastro-intestinale*		
Tulburări hepatobiliare			creștere a valorilor bilirubinemiei și icter colecistită colangită	hepatită indusă de medicament*	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	xerodermie erupție cutanată tranzitorie alopecie	keratoacantom /carcinom cutanat cu celule scuamoase	eczemă eritem polimorf	dermatită de iradiere sindrom Stevens-Johnson	

	reacție cutanată mână-picior** eritem prurit	dermatită exfoliativă acnee descuamare cutanată hiperkeratoză		vasculită leucocitoclastică necroliză epidermică toxică*	
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	artralgie	mialgie spasme musculare		rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare		insuficiență renală proteinurie		sindrom nefrotic	
Tulburări ale aparaturii genital și sânului		disfuncție erectilă	ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală dureri (inclusiv dureri la nivelul cavității bucale, dureri abdominale, osoase, dureri tumorale și cefalee) febră	astenie sindrom pseudogripal inflamație a mucoaselor			
Investigații diagnostice	scădere ponderală creștere a valorilor amilazei creștere a valorilor lipazei	creștere tranzitorie a valorilor transaminazel or	creștere tranzitorie a valorilor fosfatazei alcaline sanguine valori anormale ale INR, valori anormale ale timpului de protrombină		

* Reacțiile 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 punerea pe piață.

Alte informații referitoare la anumite reacții adverse

Insuficiență cardiacă congestivă

În studii clinice sponsorizate de către companie a fost raportată insuficiența cardiacă congestivă ca eveniment advers la 1,9% dintre pacienții tratați cu sorafenib (N=2276). În cadrul studiului 11213 (CCR) au fost raportate evenimente adverse legate de insuficiența cardiacă congestivă la 1,7% dintre pacienții tratați cu sorafenib și la 0,7% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În cadrul studiului 100554 (CHC) au fost raportate aceste evenimente adverse pentru 0,99% dintre pacienții tratați cu sorafenib și 1,1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo.

Informații suplimentare privind grupe speciale de pacienți

În cadrul studiilor 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 creșteri ale valorilor lipazemiei și amilazemiei. S-au raportat valori crescute ale lipazemiei, de grad CTCAE 3 sau 4, la 11% și 9% dintre pacienții tratați cu sorafenib în studiul 1 (CCR) și, respectiv, studiul 3 (CHC), față de valori cuprinse între 7% și 9% la pacienții din grupul cu administrare de placebo. S-au raportat valori crescute ale amilazemiei, de grad 3 sau 4 CTCAE, la 1% și 2% dintre pacienții tratați cu sorafenib în studiul 1 și, respectiv, studiul 3, față de 3% dintre pacienții din fiecare grup cu administrare de placebo.

S-a raportat pancreatită manifestă clinic la 2 dintre cei 451 pacienți tratați cu sorafenib (de grad 4 CTCAE) în studiul 1, la 1 dintre cei 297 pacienți tratați cu sorafenib în studiul 3 (de grad 2 CTCAE) și la 1 dintre cei 451 pacienți din grupul cu administrare de placebo (de grad 2 CTCAE) în cadrul studiului 1.

Hipofosfatemia a fost un rezultat de laborator foarte frecvent, observat la 45% și 35% dintre pacienții tratați cu sorafenib, față de 12% și 11% dintre pacienții din grupul cu administrare de 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 pacienții tratați cu sorafenib și la 3% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo, iar în studiul 3 s-a raportat la 11% din pacienții tratați cu sorafenib și la 2% dintre pacienții 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 și a fost raportat 1 caz în grupul pacienților cărora li s-a administrat placebo în studiul 3. Nu se cunoaște etiologia hipofosfatemiei asociate tratamentului cu sorafenib.

Rezultate de laborator raportate cu grad 3 sau 4 CTCAE arată o incidență $\geq 5\%$ la pacienții tratați cu sorafenib, incluzând limfopenie și neutropenie.

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori ai protein kinazelor, codul ATC: L01EX02.

Sorafenib acționează ca inhibitor kinazic cu țintă multiplă, demonstrând proprietăți atât antiproliferative, cât și antiangiogene *in vitro* și *in vivo*.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Sorafenib acționează ca inhibitor kinazic cu țintă multiplă, reducând proliferarea celulelor tumorale *in vitro*. Sorafenib inhibă creșterea tumorală la un spectru larg de xenogrefe de tumori umane pe șoareci atimici, urmată de o scădere a angiogenezei tumorale. Sorafenib inhibă activitatea țintelor tumorale intracelulare (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT și FLT-3) și a celor prezente în vascularizația tumorală (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 și PDGFR-β). Kinazele RAF sunt serin/treonin kinaze, iar c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 și PDGFR-β sunt receptori tirozin kinazici.

Eficacitate clinică

Siguranța și eficacitatea sorafenib au fost studiate la pacienții cu carcinom hepatocelular (CHC) și la pacienții cu carcinom cu celule renale (CCR) în stadiu avansat.

Carcinom hepatocelular

Studiul 3 (studiu 100554) a fost de fază III, internațional, multicentric, randomizat, în dublu orb, controlat cu placebo, efectuat la 602 pacienți cu carcinom hepatocelular. Caracteristicile demografice și ale afecțiunilor subiacente au fost comparabile între pacienții tratați cu sorafenib și cei cărora li s-a administrat placebo în privința statusului ECOG (status 0: 54% comparativ cu 54%; status 1: 38% comparativ cu 39%; status 2: 8% comparativ cu 7%), a stadiului 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%), și a stadiului 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 pre-specificată de eficacitate. Această analiză statistică a OS arată un avantaj semnificativ al sorafenib față de placebo pentru OS (HR: 0,69, p=0,00058, vezi tabelul 2).

În acest studiu, există date limitate privind pacienții cu afectare hepatică Child Pugh B și doar un singur pacient cu Child Pugh C a fost inclus în studiu.

Tabelul 2: Rezultatele eficacității din studiul 3 (studiu 100554) în carcinomul hepatocelular

Parametrul de eficacitate	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Valoarea p	HR (Î 95%)
Supraviețuirea globală (OS) [mediană, săptămâni (Î 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 (Î 95%)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

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

* semnificativ statistic deoarece valoarea p a fost sub valoarea limită O'Brien Fleming pre-specificată de 0,0077

** evaluare radiologică independentă

Un al doilea studiu de fază III, internațional, multicentric, randomizat, în dublu orb, controlat cu placebo, (Studiul 4, 11849) a evaluat beneficiul clinic al sorafenib la 226 pacienți cu carcinom hepatocelular în stadiu avansat. Acest studiu desfășurat în China, Coreea și 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 pre-stabiliți (status de performanță ECOG, prezența sau absența invaziei vasculare macroscopice și/sau a extinderii extrahepatice a tumorii) în ambele Studii 3 și 4, HR a fost în mod constant în favoarea sorafenib față de placebo. Analizele exploratorii ale subgrupurilor au sugerat că la pacienții cu metastaze la distanță din momentul inițial s-a obținut un efect al tratamentului mai puțin pronunțat.

Carcinom cu celule renale

Siguranța și 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, în dublu orb, randomizat, controlat cu placebo, efectuat la 903 pacienți. Au fost incluși numai pacienții cu carcinom renal cu celule clare și cu risc prognostic scăzut și intermediar, conform MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Criteriile principale finale de evaluare au fost supraviețuirea globală (OS) și timpul de supraviețuire fără progresia bolii (PFS, progression-free survival).

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

PFS a fost evaluat prin evaluări radiologice independente, în orb, pe baza criteriilor RECIST. Analiza PFS a fost efectuată pe baza a 342 evenimente la 769 pacienți. PFS mediană a fost de 167 zile la pacienții randomizați pentru tratamentul cu sorafenib, comparativ cu 84 zile la pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,44; Î 95%: 0,35-0,55; p <0,000001). Vârsta, prognosticul conform MSKCC, indicele de performanță ECOG și 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 pacienți. Valoarea alfa nominală pentru această analiză a fost egală cu 0,0094. Supraviețuirea mediană a fost de 19,3 luni la pacienții randomizați pentru tratamentul cu sorafenib, față de 15,9 luni la pacienții la care s-a administrat placebo (HR = 0,77; Î 95 %: 0,63 - 0,95; p =0,015). În momentul acestei analize, aproximativ 200 de pacienți fuseseră transferați din grupul cu administrare de placebo în grupul tratat cu sorafenib.

Studiul 2 a fost un studiu de fază II, de întrerupere, la pacienți cu malignități metastazate, inclusiv CCR. Pacienții cu boală stabilă în timpul tratamentului cu sorafenib au fost randomizați pentru a li se administra placebo sau pentru a continua terapia cu sorafenib. Timpul de supraviețuire în absența

semnelor de evoluție a bolii (PFS) la pacienții cu CCR a fost semnificativ superior în grupul de tratament cu sorafenib (163 de zile) față de grupul cu administrare de placebo (41 de zile) ($p = 0,0001$, $RR = 0,29$).

Prelungirea intervalului QT

În cadrul unui studiu clinic de farmacologie, valorile QT/QTc au fost înregistrate la 31 pacienți, în momentul inițial (pre-tratament) și după tratament. După un ciclu de tratament de 28 zile, în perioada în care a fost atinsă concentrația plasmatică maximă de sorafenib, QTcB a fost prelungit cu 4 ± 19 msec și QTcF cu 9 ± 18 msec, comparativ cu placebo, față de momentul inițial. La niciun subiect nu s-a înregistrat QTcB sau QTcF >500 msec pe parcursul monitorizării ECG după tratament (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu sorafenib la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinomul de pelvis renal și de rinichi (excluzând nefroblastomul, nefroblastomatoza, sarcom cu celule clare, nefrom mezoblastic, carcinomul renal medular și tumora renală rabdoidă) și carcinomul hepatic și de duct biliar intrahepatic (excluzând hepatoblastomul) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea sorafenib sub formă de comprimate, biodisponibilitatea relativă medie este de 38-49% față de cea a unei soluții orale. Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută. După administrarea pe cale orală, sorafenib atinge concentrațiile plasmatice maxime în aproximativ 3 ore. La administrarea împreună cu alimente bogate în grăsimi, absorbția sorafenib a scăzut cu 30%, față de administrarea în condiții de repaus alimentar.

C_{max} medie și ASC au crescut mai puțin proporțional 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%.

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

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a sorafenib este de aproximativ 25-48 ore. Sorafenib este metabolizat predominant pe cale hepatică, prin metabolizare oxidativă mediată de CYP3A4, precum și prin glucuronoconjugare mediată de UGT1A9. Forma conjugată a sorafenib poate fi separată în tractul gastro-intestinal prin activitatea bacteriană glucuronidazică, permițând reabsorbția substanței active neconjugate. S-a demonstrat că administrarea concomitentă de neomicină interferează cu acest proces, scăzând biodisponibilitatea medie a sorafenib cu 54%.

La concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru, sorafenib reprezintă aproximativ 70-85% dintre substanțele circulante plasmatice analizate. Au fost identificați opt metaboliți ai sorafenib, dintre care cinci detectați în plasmă. Principalul metabolit circulant în plasmă al sorafenib, N-oxid piridina, demonstrează o potență *in vitro* similară cu a sorafenib. La concentrațiile plasmatice de la starea de echilibru, acest metabolit reprezintă aproximativ 9-16% dintre substanțele circulante analizate.

În urma administrării pe cale orală a unei doze de 100 mg de sorafenib sub formă de soluție, doza a fost recuperată în proporție de 96% în interval de 14 zile, fiind eliminată prin materiile fecale în proporție de 77% și prin urină în proporție de 19%, sub formă de metaboliți glucuronoconjuțați. Sorafenib

nemodificat, reprezentând 51% din doză, a fost detectat în materiile fecale, însă nu și în urină, indicând o posibilă contribuție a excreției biliare a substanței active nemodificate la eliminarea sorafenib.

Farmacocinetica la grupe speciale de populație

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

Copii și adolescenți

Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică privind administrarea sorafenib la copii și adolescenți.

Rasa

Nu sunt diferențe relevante clinic privind farmacocinetica între subiecții caucazieni și asiatici.

Insuficiență renală

În cadrul a patru studii clinice de fază I, expunerea constantă la sorafenib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată a fost similară cu expunerea la pacienții cu funcție renală normală. În cadrul unui studiu clinic farmacologic (o doză unică de 400 mg sorafenib) nu a fost observată nicio relație între expunerea la sorafenib și funcția renală la pacienții cu funcție renală normală, insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu sunt date disponibile privind pacienții care necesită dializă.

Insuficiență hepatică

Expunerea la sorafenib la pacienții cu carcinom hepatocelular (CHC) cu insuficiență hepatică Child-Pugh grad A sau B (ușoară până la moderată) a fost comparabilă și s-a situat între aceleași limite cu cea observată la pacienții fără disfuncție hepatică. Farmacocinetica sorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică Child-Pugh grad A sau B fără CHC a fost similară cu farmacocinetica observată la voluntari sănătoși. Nu există date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă Child-Pugh grad C. Deoarece sorafenib este eliminat predominant pe cale hepatică, expunerea poate fi crescută la acest grup de pacienți.

Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al sorafenib a fost realizat la șoarece, șobolan, câine și iepure. Toxicitatea după doze repetate a evidențiat modificări (degenerescență și regenerare) la nivelul mai multor organe, la expuneri sub nivelul anticipat al expunerii clinice (pe baza comparațiilor ASC). După administrarea de doze repetate la câini tineri și în creștere, s-au observat efecte la nivel osos și la nivelul danturii, pentru expuneri sub nivelul expunerii clinice. Modificările au constat în îngroșarea neregulată a cartilajelor de creștere ale femurului, hipocelularitate medulară în vecinătatea cartilajelor de creștere modificate și alterări ale compoziției dentinei. La câinii adulți nu au fost induse efecte similare.

A fost efectuat programul standard de studii pentru evaluarea genotoxicității și au fost obținute rezultate pozitive, deoarece a fost observată creșterea numărului de aberații cromozomiale structurale, în cadrul unei evaluări *in vitro* a celulelor de mamifere (celule ovariene de femele de hamster chinezesc) în privința efectului clastogen în prezența activării metabolice. Sorafenib nu a dovedit genotoxicitate în urma testului Ames și nici în urma testului micronucleilor de șoarece *in vivo*. În urma testului *in vitro* pe celule bacteriene (testul Ames), un produs intermediar din procesul de fabricație, prezent și în substanța 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.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea sorafenib.

Nu s-au efectuat studii specifice la animale pentru evaluarea efectului sorafenib asupra fertilității. Totuși, se poate anticipa un efect advers asupra fertilității feminine și masculine, deoarece studiile la animale privind administrarea de doze repetate au demonstrat modificări ale organelor reproductive feminine și masculine, la expuneri sub nivelul anticipat al expunerii clinice (pe baza ASC). Modificările tipice au

constat în semne de degenerescență și retard la nivelul testiculelor, epididimului, prostatei și veziculelor seminale la șobolani. La femelele de șobolan s-a constatat necroza centrală a corpilor galbeni și blocarea dezvoltării foliculului ovarian. La câini, s-a observat degenerescența tubulară a testiculelor și oligospermie.

În urma administrării la șobolani și la iepuri, sorafenib a demonstrat efecte embriotoxice și teratogene la expuneri sub nivelul expunerii clinice. Efectele observate au inclus scăderea ponderală a mamei și a fătului, incidența crescută a resorbției fetale și creșterea numărului de malformații externe și viscerale.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Hipromeloză 2910 (E464)
Croscarmeloză sodică (E468)
Celuloză microcristalină (E460)
Stearat de magneziu (E470b)
Laurilsulfat de sodiu (E514)

Film:

Hipromeloză 2910 (E464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350 (E1521)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere tip calendar din PVC-PE-PVDC/Al conținând 112 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Acest medicament poate prezenta un risc potențial pentru mediu.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta,
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14187/2021/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022