República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4722-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Julio de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000015-19-4

VISTO el Expediente Nº 1-0047-2000-000015-19-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3º del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SORAFENIB ECZANE y nombre/s genérico/s SORAFENIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 10/05/2021 15:55:26, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 10/05/2021 15:55:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 10/05/2021 15:55:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 10/05/2021 15:55:26.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 29/03/2021 14:37:13 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000015-19-4

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.07.01 13:30:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.01 13:31:01 -03:00

SORAFENIB ECZANE
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

SORAFENIB ECZANE
SORAFENIB (como Tosilato) 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Fórmula
Cada comprimido recubierto contiene:
SORAFENIB (como tosilato) 200 mg.
Excipientes c.s.

LOTE Nro:
VENCIMIENTO:

Presentación: Estuche conteniendo 8 blisters que contienen 14 comprimidos recubiertos cada uno.

Posología: Ver prospecto adjunto

- MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25°C en su envase original

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: XX.XXX

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA
www.eczane.com.ar
Laprida 43-Avellaneda Provincia de Buenos Aires
Tel: (011) 5263-9727
Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso
Elaborado en Laprida 43, Avellaneda.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068

FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL USUARIO

SORAFENIB (Como SORAFENIB TOSILATO) 200 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina Venta bajo receta Archivada

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:
1. Qué es SORAFENIB ECZANE, y para qué se utiliza
2. Que necesita saber antes de empezar a tomar SORAFENIB ECZANE
3. Cómo tomar SORAFENIB ECZANE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de SORAFENIB ECZANE,
6. Contenido del envase e Información adicional

1. QUÉ ES SORAFENIB ECZANE, Y PARA QUÉ SE UTILIZA
SORAFENIB ECZANE se utiliza en el tratamiento de cáncer hepático (*carcinoma hepatocelular*). SORAFENIB ECZANE también se utiliza en el tratamiento de cáncer renal en estadio avanzado (*carcinoma de células renales avanzado*) cuando el tratamiento estándar no ha servido para frenar su enfermedad o es considerado inapropiado. SORAFENIB ECZANE es un *inhibidor multiquinasa*. Actúa enlenteciendo la tasa de crecimiento de las células cancerosas e interrumpiendo el aporte de sangre que permite el crecimiento de las células cancerosas.

SORAFENIB ECZANE se utiliza en el tratamiento de cáncer de tiroides (*carcinoma diferenciado de tiroides*).

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR SORAFENIB ECZANE,

No tome SORAFENIB ECZANE,

Si es alérgico (hipersensible) a SORAFENIB ECZANE o a cualquiera de los demás componentes de SORAFENIB ECZANE. La lista de los excipientes se encuentra al final de este prospecto.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar SORAFENIB ECZANE

Tenga especial cuidado con SORAFENIB ECZANE:
Si experimenta problemas cutáneos. SORAFENIB ECZANE puede dar lugar a exantemas y reacciones cutáneas, en especial en manos y pies. Su médico puede normalmente tratar estas afecciones. En caso contrario, su médico puede interrumpir transitoria o completamente el tratamiento.
Si padece hipertensión. SORAFENIB ECZANE puede aumentar la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial y le administraría un medicamento para tratar la hipertensión.
Si padece problemas hemorrágicos o está tomando warfarina o fenprocumona. El tratamiento con SORAFENIB ECZANE puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragias. Si está tomando warfarina o fenprocumona, medicamentos que fluidifican la sangre para prevenir la formación de coágulos en la sangre, puede tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Si padece dolores torácicos o problemas cardíacos. Su médico decidirá si interrumpir transitoria o completamente el tratamiento.
Si padece un trastorno del corazón, como una señal eléctrica anormal denominada prolongación del intervalo QT
Si va a someterse a una intervención quirúrgica o si ha sido sometido recientemente a cirugía. SORAFENIB ECZANE puede influir en la cicatrización de la herida. Normalmente, debe interrumpir su tratamiento con SORAFENIB ECZANE si va a someterse a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo volver a reiniciar el tratamiento con SORAFENIB ECZANE.
Si está tomando irinotecan o docetaxel, que también son medicamentos anticancerígenos. SORAFENIB ECZANE puede incrementar los efectos y, en particular, los efectos adversos de estos medicamentos.
Si está tomando neomicina u otros antibióticos. El efecto de SORAFENIB ECZANE puede disminuir.
Si tiene insuficiencia hepática grave. Puede experimentar efectos adversos más graves cuando toma este medicamento.
Si tiene insuficiencia renal. Su médico le controlará el equilibrio de líquidos y electrolitos.
Fertilidad. SORAFENIB ECZANE puede reducir la fertilidad masculina y femenina. Si es su caso, consulte a su médico.
Durante el tratamiento pueden producirse *orificios en las paredes del intestino* (perforación gastrointestinal), ver Posibles efectos adversos. En este caso su médico interrumpirá el tratamiento.
Si tiene cáncer de tiroides. Su médico controlará las concentraciones sanguíneas de calcio y hormonas tiroideas.
Si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.
Si tiene diabetes. Los niveles de azúcar en sangre en pacientes diabéticos se deben controlar de forma regular con el objetivo de evaluar si es necesario un ajuste de dosis del medicamento antidiabético para minimizar el riesgo de niveles bajos de azúcar en sangre

Consulte con su médico, si algunos de estos aspectos le afectan a usted. Puede ser necesario efectuar un tratamiento de los mismos o su médico puede decidir que ha de modificar su dosis de SORAFENIB ECZANE o interrumpir completamente el tratamiento. Ver también, *Posibles efectos adversos.*

Niños y adolescentes:
Todavía no se han realizado pruebas con SORAFENIB ECZANE a niños y adolescentes.

Uso de otros medicamentos con SORAFENIB ECZANE:
Algunos medicamentos influyen en SORAFENIB ECZANE o pueden verse afectados por el mismo. Informe a su médico o farmacéutico, si está utilizando cualquiera de los medicamentos referenciados en la siguiente lista:
Rifampicina, neomicina u otros *antibióticos*
Hierba de San Juan (H *yperycum perforatum*), un tratamiento a base de plantas medicinales para la *depresión*
Fenitoína, carbamacepina o fenobarbital, tratamientos para la *epilepsia* y otras patologías
Dexametasona, un *corticosteroide* utilizado en diferentes patologías
Warfarina o fenprocumona, anticoagulantes utilizados para *prevenir la formación de coágulos de sangre*
Doxorubicina, capecitabina, docetaxel, paclitaxel e irinotecan, que son otros *tratamientos contra el cáncer*
Digoxina, un tratamiento para la *insuficiencia cardiaca* leve o moderada
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia
Evite quedarse embarazada durante el tratamiento con SORAFENIB ECZANE. Si puede quedar embarazada, durante el tratamiento, tome medidas de contracepción adecuadas. Si quedara embarazada durante el tratamiento con SORAFENIB ECZANE, informe inmediatamente a su médico quién decidirá si debe continuar con el tratamiento.
Durante el tratamiento con SORAFENIB ECZANE no debe dar el pecho a su bebé ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo de su bebé.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Conducción y uso de máquinas:
No hay indicios de que SORAFENIB ECZANE influya en la capacidad de conducir o de utilizar máquinas.

3. CÓMO TOMAR SORAFENIB ECZANE,

Siga exactamente las instrucciones de administración de SORAFENIB ECZANE indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis normal de SORAFENIB ECZANE en adultos es de dos comprimidos de 200mg, dos veces al día. Esto equivale a una dosis diaria de 800 mg o cuatro comprimidos al día.

Los comprimidos de SORAFENIB ECZANE deben tomarse con un vaso de agua fuera de las comidas o con una comida pobre o moderada en grasas. No tome este medicamento con una comida rica en grasas, ya que esto reduce la eficacia de SORAFENIB ECZANE. Si tiene intención de tomar una comida rica en grasas, debe tomar los comprimidos de SORAFENIB ECZANE al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida.
Siga exactamente las instrucciones de administración de SORAFENIB ECZANE indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.
Es importante tomar *SORAFENIB ECZANE* a la misma hora cada día para que haya una cantidad estable en el torrente sanguíneo.
Normalmente, continuará con la toma de *SORAFENIB ECZANE* mientras le aporte beneficios clínicos y no sufra efectos adversos inaceptables.

Si toma más SORAFENIB ECZANE *del que debiera*

Consulte inmediatamente con su médico si usted (o cualquier otra persona) ha tomado una dosis superior a la prescrita. Tomar demasiado SORAFENIB ECZANE, aumenta la probabilidad de que se presenten efectos adversos o que éstos sean más graves, en especial diarreas o problemas cutáneos. Su médico puede indicarle suspender la toma de *SORAFENIB ECZANE*

Si olvidó tomar SORAFENIB ECZANE
Si ha omitido una dosis, tómela lo antes posible. Si ya se acerca el momento de tomar la siguiente dosis, omita la perdida y continúe con toda normalidad. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Uso en niños

No se ha estudiado el uso de SORAFENIB ECZANE en niños menores de 18 años.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, SORAFENIB ECZANE puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Este medicamento puede también afectar a algunos resultados analíticos.

Efectos adversos muy frecuentes
pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes
- diarreas
- náuseas
- sensación de debilidad o cansancio
- dolor (incluyendo dolores bucales, dolores abdominales, cefaleas, dolores óseos, dolor tumoral)
- pérdida de cabello
- rubor
- palmas y plantas de los pies enrojecidos o doloridos (síndrome de mano ? pie)
- prurito o exantema
- vómitos
- hemorragias (incluido sangrado en cerebro, pared intestinal y vías respiratorias)
- hipertensión o aumentos de la presión arterial.

Efectos adversos frecuentes
pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes
- enfermedad tipo gripal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- fiebre
- indigestión
- estreñimiento
- dificultades para tragar
- boca inflamada o seca, dolor en la lengua
- pérdida de peso
- falta de apetito
- dolores articulares o musculares (artralgias)
- alteraciones de la sensibilidad en dedos de manos y pies, inclusive hormigueo o adormecimiento
- depresión
- problemas de erección (impotencia)
- ronquera
- acné
- piel inflamada, seca o escamosa, que se descama
- insuficiencia cardíaca
- acúfenos (pitidos en los oídos).
- Insuficiencia renal

Efectos adversos poco frecuentes
pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- gastritis (inflamación de la pared gástrica) y pirosis (enfermedad de reflujo gastroduodenal)
- dolor abdominal provocado por pancreatitis, inflamación de la vesícula biliar y/o los conductos biliares.
- piel u ojos amarillos (ictericia) causados por niveles elevados de pigmentos biliares (hiperbilirrubinemia)
- reacciones de tipo alérgico (inclusive reacciones cutáneas y ronchas)
- foliculitis (infección de los folículos pilosos)
- infecciones generales
- deshidratación
- aumento de las mamas
- rinitis persistente
- dificultad para respirar (enfermedad pulmonar)
- eccema
- reacciones graves en la piel y /o membranas mucosas que puede incluir ampollas dolorosas o fiebre (Síndrome de Stevens Johnson)
- ataque cardíaco (infarto de miocardio) o dolor torácico
- hipoactividad o hiperactividad de la tiroides
- múltiples erupciones cutáneas (eritema multiforme)
- presión arterial anormalmente alta
- perforación en la pared del intestino (perforación gastrointestinal)
- inflamación reversible de la parte posterior del cerebro, que puede asociarse a dolor de cabeza, consciencia alterada, ataques y síntomas visuales incluyendo pérdida de la visión (leucoencefalopatía posterior reversible)
- crecimiento benigno localizado de la piel (queratoacantoma) / cáncer de piel

Efectos adversos raros
pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes
- reacción alérgica con hinchazón de la piel (por ej. cara, lengua) que puede causar dificultad para respirar o tragar (angioedema) - ritmo anormal del corazón (prolongación QT)
- inflamación del hígado que puede conducir a náuseas, vómito, dolor abdominal y coloración amarilla de la piel (hepatitis inducida por fármacos)
- una erupción con aspecto de quemadura solar, que puede ocurrir en la piel que se haya expuesto antes a radioterapia y puede ser grave (dermatitis por hipersensibilidad a la radiación)
- reacciones graves en la piel y /o membranas mucosas que puede incluir ampollas dolorosas o fiebre, incluido un desprendimiento extenso de la piel (Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica)
- degradación muscular anormal que puede conducir a problemas renales (rabdomiólisis)
- daño en los riñones que hace que pierdan grandes cantidades de proteína (síndrome nefrótico)
- inflamación de los vasos de la piel que puede causar erupción (vasculitis leucocitoclástica)

Otros efectos adversos
(cuya frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- una erupción con aspecto de quemadura solar, que puede ocurrir en la piel que se haya expuesto antes a radioterapia y puede ser grave (dermatitis por hipersensibilidad a la radiación)
- reacción alérgica con hinchazón de la piel (por ej. cara, lengua) que puede causar dificultad para respirar o tragar (angioedema)
- inflamación del hígado que puede conducir a náuseas, vómito, dolor abdominal e ictericia (hepatitis inducida por fármacos)

Si sufre alguno de estos efectos adversos, consulte con su médico.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE SORAFENIB ECZANE

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
Conservar en lugar seco, a una temperatura ambiente de 25ºC.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de SORAFENIB ECZANE,
El principio activo es SORAFENIB ECZANE. Cada comprimido contiene 200 mg de SORAFENIB (en forma de tosilato)
Los demás componentes son: Núcleo: croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. Cubierta pelicular: Opadry YS-1-7003 , óxido de hierro rojo.
.

Aspecto del producto y contenido del envase
Se presentan en envases de 112 comprimidos Recubiertos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011)4692-6666 / 2247.Hospital A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Certificado N° .....

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA
www.eczane.com.ar
Laprida 43-Avellaneda Provincia de Buenos Aires
Tel: (011) 5263-9727
Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso
Elaborado en Laprida 43, Avellaneda.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068

FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

SORAFENIB ECZANE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

SORAFENIB (como Tosilato) 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene SORAFENIB (como tosilato) 200 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina PH200 200,0 mg; Croscarmelosa sódica 15,0 mg, Lauril sulfato de sodio 7,0 mg; Estearato de magnesio 4,0 mg; Oxido de hierro rojo 1,5 mg; Hipromelosa 2208 8,033 mg; dioxide de titanio 4,253 mg; Polietilenglicol 400 1,080 mg; Polisorbato 80 0,135 mg

NO UTILIZAR SI LA LAMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTA INTACTA.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplasico.

INDICACIONES

Carcinoma hepatocelular
Sorafenib está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Carcinoma de células renales
Sorafenib 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 interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.

Carcinoma diferenciado de tiroides
Sorafenib está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

ACCION FARMACOLOGICA
Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteinquinasa, 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 del 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-ß). Las RAF quinasas son quinasas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-ß son receptores tirosina quinasa.
Eficacia clínica La seguridad y eficacia clínica de Sorafenib han sido estudiadas en pacientes con carcinoma hepatocelular(CH) y en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución: Tras la administración de los comprimidos de Sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38 -49 %, cuando se compara con una solución oral. No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Después dela 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 Cmax media y el AUC aumentan por debajo de un incremento proporcional, cuando la dosis supera los400 mg administrados dos veces al día. La unión in vitro de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas es del 99,5 %.

La dosificación múltiple de Sorafenib 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, el96% 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 caucasianos 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 requiere 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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION
El tratamiento con Sorafenib debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapiascontra el cancer.

Posología:

La dosis recomendada de Sorafenib en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de200 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 a lmenos 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 Sorafenib. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg una vez al día durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular y el carcinoma renal avanzado.

Cuando sea necesario disminuir la dosis de Sorafenib durante el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), ésta debe reducirse a 600 mg de sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg y un comprimido de 200 mg separados por un intervalo de doce horas). Si es necesaria una disminución adicional de la dosis, Sorafenib puede reducirse a 400 mg de sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg separados por un intervalo de doce horas), y si es necesario una reducción adicional, a un comprimido de 200 mg una vez al día. Tras la mejoría de las reacciones adversas no hematológicas, puede aumentarse la dosis de Sorafenib.

Pacientes pediátricos:
No se han estudiado la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes (<18 años). No se recomienda el uso de Sorafenib en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia

Pacientes en edad avanzada:
No es necesario efectuar un ajuste de dosis en ancianos (pacientes mayores de 65años 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.

Insuficiencia hepática:
No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepáticaChild Pugh A y B (leve a moderado). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática ChildPugh C (grave)

Forma de administración :

Vía oral.
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 presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidades dermatológicas: Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes de Sorafenib son la reacción cutánea mano-pie (eritro disestesia palmo-plantar) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser deGrado 1 y 2 según CCT (Common Toxicity Criteria Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general ,aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con Sorafenib. 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 Sorafenib o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Sorafenib

Hipertensión: En los pacientes tratados con Sorafenib, 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 Sorafenib

Aneurismas y disecciones arteriales: El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Nexavar, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Hipoglucemia: Se ha notificado la disminución de glucosa en sangre durante el tratamiento con sorafenib, en algunos casos clínicamente sintomáticos y que requieren hospitalización debido a la pérdida de conocimiento. En caso de hipoglucemia sintomática, el tratamiento con sorafenib debe interrumpirse temporalmente. Los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos deben controlarse de forma regular para evaluar si es necesario un ajuste de dosis del medicamento antidiabético.

Hemorragia: Puede producirse un incremento del riesgo de hemorragias después de la administración de Sorafenib. Si un acontecimiento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerarla interrupción permanente de Sorafenib

Isquemia cardiaca y/o infarto: En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (estudio1, ver sección 5.1), la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Sorafenib (2,9 %) 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 cardiaca / infarto durante el tratamiento fue de 2,7 % en el grupo con Sorafenib 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 Sorafenib en pacientes que desarrollan isquemia cardiaca y/o infarto.

Prolongación del intervalo QT: Se ha demostrado que sorafenib produce una prolongación del intervalo QT/QTc (ver sección 5.1), que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Use sorafenib con precaución en pacientes que han, o pueden desarrollar una prolongación del QTc, es decir, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes tratados con altas dosis acumulativas de antraciclina, pacientes que están tomando ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que conlleven la prolongación del intervalo QT, y aquellos con alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia, o hipomagnesemia. Cuando se utiliza sorafenib en este tipo de pacientes, debe considerarse una monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 intra abdominal aparente. La terapia con sorafenib debe interrumpirse.

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

Coadministración de warfarina: En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con Sorafenib, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR - International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarinao fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos clínicos

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 Sorafenib. 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 Sorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida.

Población de edad avanzada: La experiencia con el uso de Sorafenib en pacientes ancianos es limitada. Se han notificado casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal.

Interacciones fármaco-fármaco:

Se recomienda precaución al administrar Sorafenib conjuntamente con compuestos que se metabolizan /eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecan) o UGT1A9

No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib cuando se administra concomitantemente con antiácidos

Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel

La coadministración de neomicina u otros antibióticos que causan importantes alteraciones ecológicas de la microflora gastrointestinal puede conducir a una disminución de la biodisponibilidad de sorafenib. Antes de empezar un tratamiento con antibióticos debe considerarse el riesgo de la reducción de las concentraciones plasmáticas de sorafenib.

Se ha notificado una mortalidad más elevada en pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón tratados con sorafenib en combinación con quimioterapia basada en sales de platino. En dos ensayos aleatorizados con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en el subgrupo de pacientes con carcinoma de células escamosas, para los pacientes tratados con sorafenib y una combinación de carboplatino y paclitaxel, el HR para la supervivencia global fue de 1,81 (IC del 95% 1,19; 2,74) y para los pacientes tratados con sorafenib y una combinación de gemcitabina y cisplatino el HR fue de 1,22 (IC del 95% 0,82; 1,80). No ha predominado ninguna causa individual de muerte, pero en pacientes tratados con sorafenib y quimioterapias basadas en sales de platino se observó una mayor incidencia de fallo respiratorio, hemorragias e infecciones.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Advertencias específicas para cada enfermedad

Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda a los médicos que evalúen cuidadosamente el pronóstico de cada paciente considerando el tamaño máximo de la lesión, los síntomas relacionados con la enfermedad y la velocidad de progresión. El tratamiento de las presuntas reacciones adversas al fármaco puede precisar una interrupción transitoria del tratamiento con sorafenib o una reducción de su dosis.

Las reducciones de la dosis tuvieron un éxito solamente parcial en el alivio de las reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda realizar evaluaciones repetidas del beneficio y el riesgo teniendo en cuenta la actividad antitumoral y la tolerabilidad.

Hemorragia en el CDT

Debido al riesgo potencial de hemorragia, la infiltración traqueal, bronquial y esofágica debe tratarse con terapia localizada antes de administrar sorafenib a los pacientes con CDT.

Hipocalcemia en el CDT

Cuando se use sorafenib en pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones sanguíneas de calcio. En los ensayos clínicos, la hipocalcemia fue más frecuente y más grave en los pacientes con CDT, especialmente con antecedentes de hipoparatiroidismo, que en los pacientes con carcinoma de células renales o hepatocelular. Se produjo hipocalcemia de grados 3 y 4 en el 6,8% y el 3,4% de los pacientes con CDT tratados con sorafenib. La hipocalcemia grave debe corregirse para prevenir complicaciones como la prolongación del intervalo QT o las torsades de pointes (ver sección “Prolongación del intervalo QT”).

Supresión de la TSH en el CDT

En el ensayo 5, se observaron aumentos de las concentraciones de TSH por encima de 0,5 mU/l en los pacientes tratados con sorafenib. Cuando se use sorafenib en los pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones de TSH.

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 metabólicos: La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administra runa 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, Hipericum 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 farmacocinéticasclínicas de sorafenib con inhibidores de CYP3A4.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sustratos de CYP2C9: Sorafenib inhibió CYP2C9 in vitro. No es posible descartar que sorafenib puedaaumentar las concentraciones de sustratos de CYP2C9, administrados de forma concomitante. El ttratamiento concomitante de Sorafenib y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en elTP-INR medio, en comparación con el placebo. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INRde pacientes que toman warfarina o fenprocumona.

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 via UGT1A1 y UGT1A9.La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido.

Sustratos de isoformas 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-glicoproteina (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los substratos de P-gp como la digoxina no puede descartarse con en un tratamiento concomitante con sorafenib.

Combinación con otros agentes antineoplásicos:
En ensayos clínicos, se ha administrado sorafenib conjuntamente con una serie de agentes antineoplásicos con sus pautas de dosis habituales, incluyendo gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, carboplatino, capecitabina, doxorubicina, irinotecan, docetaxel y ciclofosfamida. Sorafenib careció de efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de gemcitabina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o ciclofosfamida.

Paclitaxel/carboplatino:
La administración de paclitaxel (225 mg/m2) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (< 400 mg dos veces al día), administrados con una interrupción de 3 días de la dosis de sorafenib (el día de la administración de paclitaxel/carboplatino y dos días antes), no produjo un efecto significativo en la farmacocinética de paclitaxel

La coadministración de paclitaxel (225 mg/m2 , una vez cada 3 semanas) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (400 mg dos veces a día, sin una interrupción de la dosis de sorafenib) resultó en un 47% de incremento en la exposición de sorafenib, un 29% de incremento en la exposición de paclitaxel y un 50% de incremento en la exposición de 6-OH paclitaxel. La farmacocinética del carboplatino no se vió afectada

Estos datos indican que no son necesarios ajustes de dosis cuando paclitaxel y carboplatino son coadministrados con sorafenib con una interrupción de 3 días de la dosis de sorafenib (dos días antes y el día de la administración de paclitaxel/carboplatino). El significado clínico de los incrementos de la exposición de sorafenib y paclitaxel, tras la coadministración con sorafenib sin una interrupción de dosis, es desconocida.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Capecitabina:
La coadministración de capecitabina (750-1050 mg/m2 dos veces al día, Días 1-14 cada 21 días) y sorafenib (200 ó 400 mg dos veces al día, administración continua ininterrumpida) dió un cambio no significativo en la exposición de sorafenib, pero un 15-50% de incremento en la exposición de capecitabina y un 0-52% de incremento en la exposición de 5-FU. El significado clínico de estos incrementos de pequeños a modestos en la exposición de capecitabina y 5-FU tras la coadministración con sorafenib es desconocida.

Doxorubicina/Irinotecan:
El tratamiento concomitante con sorafenib 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.

Docetaxel:
Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m2 administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con sorafenib (200 mg dos veces al día ó 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 Cmax de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel.

Combinación con otros agentes:

Neomicina

La coadministración de neomicina, un agente antimicrobiano no sistémico utilizado para erradicar la flora gastrointestinal, interfiere con el ciclo enterohepático de sorafenib (ver sección 5.2, Metabolismo y Eliminación), resultando en una disminución de la exposición a sorafenib. En voluntarios sanos tratados con un régimen de 5 días de neomicina, la exposición media a sorafenib disminuyó en un 54%. No se han estudiado los efectos con otros antibióticos, pero es probable que dependa de la capacidad de interferir con microorganismos con actividad glucuronidasa.

Feretilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo:

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 no civos en el feto. Sorafenib 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

Lactancia:

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, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con sorafenib.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fertilidad

Los resultados de estudios realizados en animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina

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 Sorafenib tenga influencia sobre la capacidad para conducir o manipular máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más importantes fueron infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia y crisis hipertensiva/hipertensión. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie (corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA) y exantema.

En la tabla 1, se enumeran las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1:

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infección	foliculitis			
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) reacción anafiláctica	angioedema	
Trastornos endocrinos		hipotiroidismo	hipertiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia hipofosfatemia	hipocalcemia hipopotasemia hiponatremia hipoglucemia	deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		depresión			

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial periférica disgeusia	leucoencefalopa-tía posterior reversible*		encéfalo-patía°
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardiacos		insuficiencia cardíaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	crisis hipertensivas*		aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		rinorrea disfonía	acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc)		
Trastornos gastro-intestinales	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, colecistitis, colangitis	hepatitis inducida por fármacos *	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	piel seca exantema alopecia reacción cutánea mano-pie** eritema prurito	querato-acantoma / cáncer de células escamosas de la piel dermatitis exfoliativa acné descamación de la piel hiperqueratosis	eccema eritema multiforme	dermatitis por hipersensibilización a la radiación síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocito-clástica necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia	mialgia espasmos musculares		rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal proteinuria		síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea) fiebre	astenia enfermedad tipo gripe inflamación de las mucosas			
Exploraciones complemen-tarias	Pérdida de peso Aumento amilasa Aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre Anomalías en INR, Anomalías en el nivel de protrombina		

* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. Estas reacciones son poco frecuentes o de frecuencia inferior.

** La reacción cutánea mano-pie corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA

° Se han notificado casos en la post-comercialización

<u>Notificación de sospechas de reacciones adversas</u>

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.
Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento
"Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE PROSPECTO

SOBREDOSIFICACION

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Sorafenib. 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 Sorafenib e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACION :

Envases de 112 comprimidos recubiertos

- MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25°C en su envase original

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° .....

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA
www.eczane.com.ar
Laprida 43-Avellaneda Provincia de Buenos Aires
Tel: (011) 5263-9727
Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso
Elaborado en Laprida 43, Avellaneda.

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068

FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

SORAFENIB ECZANE
SORAFENIB (Como Tosilato) 200 mg
Comprimidos Recubiertos

Lote :
Vencimiento:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068

FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Buenos Aires, 05 DE JULIO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 4722

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59477

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A

Nº de Legajo de la empresa: 7143

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SORAFENIB ECZANE

Nombre Genérico (IFA/s): SORAFENIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg

Excipiente (s)
CELULOSA MICROCRISTALINA PH 200 200 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 15 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2208 8,033 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,253 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 1,08 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,135 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 1,5 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER POR 14 UNIDADES

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 8 BLISTERS QUE CONTIENEN 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

Presentaciones: 112

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15º C hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE DE 25°C EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE05

Acción terapéutica: Antineoplasico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma hepatocelular Sorafenib está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Carcinoma de células renales Sorafenib 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 interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. Carcinoma diferenciado de tiroides Sorafenib está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Argentina

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000015-19-4

anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

firma digital
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-