



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 2236

BUENOS AIRES, 19 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022929-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEXAVAR / SORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, aprobada por Certificado N° 53.101.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 383 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

D
G



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2236

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NEXAVAR / SORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg, aprobada por Certificado N° 53.101 y Disposición N° 3850/06, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 278 a 311, 313 a 346 y 348 a 380, para los prospectos y de fojas 312, 347 y 382, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3850/06 los rótulos autorizados por la foja 312 y los prospectos autorizados por las fojas 278 a 311, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

U

6

CA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2236

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.101 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

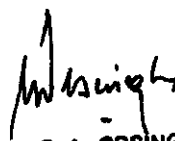
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022929-11-1

DISPOSICION N°

js

2236


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2236** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.101 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEXAVAR / SORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3850/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001112-06-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 4275/11.-	Rótulos de fs. 312, 347 y 382, corresponde desglosar fs. 312. Prospectos de fs. 278 a 311, 313 a 346 y 348 a 380, corresponde desglosar de fs. 278 a 311.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 53.101 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **19 ABR 2012**

Expediente Nº 1-0047-0000-022929-11-1

DISPOSICIÓN Nº

2236

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2236



PROYECTO DE PROSPECTO

NEXAVAR®

SORAFENIB 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tosilato de sorafenib 274,0 mg (equivalente a 200 mg de sorafenib) en un excipiente de croscaramelosa sódica, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, dióxido de titanio y óxido férrico rojo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado.

Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de proteína quinasa. Código ATC: L01XE05

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción: el sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral in vitro.

El sorafenib, según se ha demostrado, inhibe varias quinastas intracelulares (c-CRAF, BRAF, y BRAF mutante) y de la superficie celular (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β). Se cree que algunas de estas quinastas intervienen en la señalización de las células tumorales, angiogénesis y apoptosis. El sorafenib inhibió el crecimiento tumoral del carcinoma hepatocelular y del carcinoma de células renales humanos, así como de otros xenoinjertos de tumores humanos implantados a ratones inmunodeprimidos.

Propiedades farmacocinéticas:

Tras la administración de los comprimidos de **NEXAVAR®** la biodisponibilidad relativa media es del 38 - 49%, cuando se compara con una solución oral.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A. Página 1 de 35
Ricardo Gutiérrez 2662 - (81005) ENDO MÚJICA
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.110

BAYER S.A.
WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

La semivida de eliminación de sorafenib es de alrededor de 25 - 48 horas. La dosificación múltiple de sorafenib durante 7 días dió 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 de equilibrio se alcanzan en 7 días, con un índice valle-pico de las concentraciones medias inferior a 2.

Absorción y distribución: después de la administración oral, sorafenib alcanza niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 3 horas. Cuando se administra con una dieta moderada en grasas (30% grasas, 700 cal), la biodisponibilidad es similar a la registrada en ayunas. Con una dieta rica en grasas (50% grasas, 900 cal), la biodisponibilidad de sorafenib se reduce en un 29% en comparación con la administración en ayunas. Es recomendable que **NEXAVAR®** sea administrado sin alimentos (ver "Posología y Administración").

La C_{max} y ABC medias aumentan proporcionalmente menos con dosis superiores a los 400 mg administrados dos veces al día por vía oral.

La unión de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es del 99,5%.

Metabolismo y eliminación: sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado sufriendo metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronización mediada por UGT1A9. El sorafenib conjugado puede ser escindido en el tracto GI por actividad de la glucuronidasa bacteriana permitiendo la reabsorción de la droga sin conjugar. La coadministración de neomicina interfiere con este proceso disminuyendo la biodisponibilidad del sorafenib en un 54%.

El sorafenib representa alrededor del 70 - 85% del analizado circulante en plasma en estado de equilibrio. Se han identificado 8 metabolitos del sorafenib, de los cuales cinco se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, el N-óxido de piridina, muestra una potencia *in vitro* similar a la del sorafenib y representa alrededor del 9 - 16% del analizado circulante en estado de equilibrio.

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación en solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. El sorafenib inalterado correspondiente a un 51% de la dosis, se pudo determinar en heces, pero no en orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

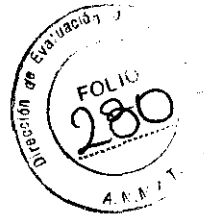
Ancianos (mayores de 65 años) y sexo: los análisis de los datos demográficos indican que no es necesario efectuar ajustes posológicos por edades o por sexos.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3612 - (B1605) Montevideo
VERÓNICA CASARÓ
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.100

2236



Raza: Un estudio farmacocinético informó que el ABC promedio de sorafenib en la población asiática (n = 78) era 30% menor que en la población caucásica (n= 40).

Pacientes pediátricos: no se dispone de datos farmacocinéticos en pediatría.

Pacientes con insuficiencia hepática: el sorafenib se depura principalmente a través del hígado.

Una comparativa de datos obtenidos a partir de estudios, sugiere que en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), dosis de 400mg de sorafenib parecen estar asociados a valores ABC inferiores en un 23 a 65% a los obtenidos de pacientes sin insuficiencia hepática. El ABC del sorafenib es similar entre pacientes con CHC con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B).

La farmacocinética del sorafenib no se ha estudiado entre pacientes con insuficiencia hepática severa (categoría Child-Pugh C) (ver "Advertencias y Precauciones Especiales" y "Posología y forma de administración").

Pacientes con insuficiencia renal: en un estudio sobre la eliminación de la droga se comprobó que luego de la administración de una dosis oral única de sorafenib radiomarcado en sujetos sanos, la eliminación en orina fue de un 19% de la droga administrada. En un estudio de farmacología clínica se evaluó la farmacocinética del sorafenib después de administrar una dosis única de 400 mg a sujetos con una función renal normal y a otros con insuficiencia renal leve (Clcr 50-80 ml/min), moderada (Clcr 30 a < 50 ml/min) o grave (Clcr < 30 ml/min), que no precisaban diálisis. No se observó ninguna relación entre la exposición al sorafenib y la función renal. No se precisa ningún ajuste posológico en los casos de insuficiencia renal leve, moderada o grave que no requieran diálisis (ver "Posología y forma de administración").

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración oral. Tomar con un vaso de agua.

Adultos:

Dosis recomendada: la dosis diaria recomendada de **NEXAVAR®** es de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día fuera de las comidas, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de las mismas.

Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuarse hasta que ya no suponga ningún beneficio clínico para el paciente o hasta que se manifieste una toxicidad no aceptable.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3557 - (D1605EHD) Montevideo
VERÓNICA CASASSA
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 20.000

Página 3 de 35

2236



Titulación de la dosis, ajuste de dosis e indicaciones especiales de control:

El manejo en caso de posibles reacciones adversas puede hacer necesario interrumpir temporalmente y/o reducir la dosis del tratamiento con **NEXAVAR®**. Cuando sea necesaria la disminución de la dosis, ésta deberá reducirse a 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) de **NEXAVAR®** en una sola toma diaria (ver: "Advertencias y Precauciones especiales de uso"). Si fuera necesario reducir aún más la dosis, administrar una sola dosis de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) cada segundo día.

Pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia de **NEXAVAR®** en pacientes pediátricos.

Ancianos (mayores de 65 años): sexo o peso corporal del paciente no exigen ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática: Datos obtenidos de estudios *in vitro* e *in vivo* indican que el sorafenib es metabolizado primariamente en el hígado. Comparativas de datos entre estudios sugieren que pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) poseen ABC de sorafenib que pueden ser 23 – 65% inferiores que lo que poseen pacientes con una función hepática normal. La exposición sistémica y datos de seguridad fueron comparables en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B. El **NEXAVAR®** no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (ver "Propiedades farmacocinéticas: insuficiencia hepática" y "Advertencias": trastornos hepáticos")

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave no sometidos a diálisis. **NEXAVAR®** no se ha estudiado en pacientes dializados (ver "Propiedades farmacocinéticas: "Insuficiencia renal" y "Trastornos hepáticos") o con insuficiencia renal grave (ver: "Empleo en enfermos renales").

Pacientes con toxicidad cutánea:

Esquema sugerido de modificación de dosis en pacientes con toxicidad cutánea:

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de dosis de sorafenib
Grado 1: Adormecimiento, disestesia, parestesia, hormigueos, tumefacción indolora, eritema o falta de confort en manos o pies que no interrumpen la vida normal diaria	Toda aparición	Continuar con el tratamiento con NEXAVAR® y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático.

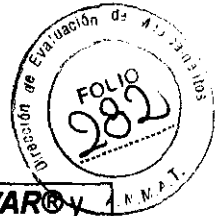
PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

Página 4 de 35

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 112

2236



Grado 2: Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente	1° aparición	Continuar con el tratamiento con NEXAVAR® y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Si no mejora dentro de los siete días, ver a continuación.
	No hay una mejora dentro de los siete días o hay una 2° ó 3° aparición.	Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR® hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con sorafenib, disminuir la dosis diaria en 1 nivel (a 400 mg diarios o cada segundo día).
	4° aparición	Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR® .
Grado 3: Descamación, ulceración, ampollas o dolores severos en manos y pies, o falta de confort severo que provoca que el paciente esté inhabilitado de trabajar o de realizar las actividades diarias.	1° o 2° aparición	Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR® hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con NEXAVAR® , disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400mg cada segundo día).
	3° aparición	Discontinuar el tratamiento con NEXAVAR® .

No se requiere efectuar ajustes de dosificación por edad, género y peso del paciente.

Utilización concomitante de inductores fuertes de CYP3A4: La utilización concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 disminuyen la concentración plasmática de sorafenib por lo que deben ser evitados (ej. Hipericum perforatum también conocido como "hierba de San Juan", dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital). Si bien no han sido estudiados los incrementos de dosis, deberá considerarse un incremento de dosis de **NEXAVAR®** cuando deba coadministrarse un inductor fuerte de la CYP3A4. Si la dosis es incrementada, deberá controlarse estrechamente la aparición de toxicidad en el paciente (ver "Interacciones").

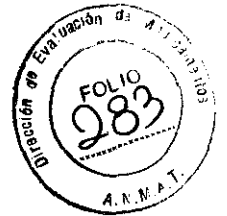
CONTRAINDICACIONES

NEXAVAR® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a sorafenib o a cualquiera de sus excipientes.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 AUTORIZADA

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHR) Montevideo 35
 VERÓNICA CASARÓ
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13 110



ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Embarazo: Embarazo categoría D

El sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. En ratas y conejos el sorafenib ha mostrado efectos teratogénicos y de inducir toxicidad embrio-fetal (incluyendo un incremento de pérdida post-implante, reabsorción, retardo esquelético y retardo de peso fetal). Los efectos ocurren a dosis considerablemente menores que los recomendados para el humano de 400 mg dos veces por día (aprox. 500 mg/m²/día en base a la superficie corporal). Se observó el desarrollo de efectos adversos intrauterinos a dosis $\geq 1,2$ mg/m²/día en ratas y 3,6 mg/m²/día en conejos (aprox. 0,008 veces el ABC observado en pacientes de cáncer a la dosis recomendada para humanos). No fue definido para otras especies NEANO (Nivel de Efectos Adversos No Observados), debido a que no se estudiaron dosis inferiores. No existen estudios adecuados y bien controlados de **NEXAVAR®** en mujeres embarazadas. Mujeres con potencial de concebir deben ser informadas de evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con **NEXAVAR®**. Si la droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con esta droga, la mujer tiene que ser concientizada del potencial riesgo para el feto.

Lactancia: no se sabe si el sorafenib es excretado por la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan por leche humana y debido al potencial de los efectos adversos serios del **NEXAVAR®** sobre lactantes, deberá tomarse una decisión si interrumpir el amamantamiento o el tratamiento con la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Estudios en animales (ratas Wistar) han revelado que aproximadamente el 27% de sorafenib radiomarcado se secreta por leche.

Toxicidad dermatológica: las reacciones farmacológicas adversas más comunes del sorafenib son la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el rash que suelen ser de grado 1 y 2 CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer*) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas de tratamiento con **NEXAVAR®**. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir terapias tópicas para el alivio de los síntomas, la interrupción temporal del tratamiento y/o la modificación de la dosis de **NEXAVAR®** o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente del tratamiento (ver "Efectos Adversos").

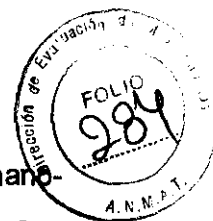
PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EMD) Buenos Aires
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12 111

Página 6 de 35

2236



La discontinuación permanente de la terapia con **NEXAVAR®** debido a reacciones maniaco-hiperactivas se produce en 4 de cada 297 pacientes de CHC y en 3 de cada 451 pacientes con CRC.

Hipertensión: en los pacientes tratados con sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. En general la hipertensión fue de leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con una terapia antihipertensiva estándar. La presión sanguínea deberá controlarse durante las primeras seis semanas de la terapia con **NEXAVAR®** y luego controlarse y tratarse en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En el estudio de CHC, la hipertensión fue informada en aproximadamente el 9,4% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** y en 4,3% del grupo placebo. En el Estudio 1 de CRC, la hipertensión fue informada en aproximadamente el 16,9% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** y en 1,8% del grupo placebo. En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporaria o permanente de **NEXAVAR®** (ver "Efectos Adversos").

La discontinuación permanente de la terapia con **NEXAVAR®** debido a hipertensión ocurre en 1 de cada 297 pacientes de CHC y en 1 de cada 451 pacientes con CRC del Estudio 1.

Isquemia cardíaca y/o infarto: en pacientes con CHC la incidencia de episodios de isquemia cardíaca o infarto de miocardio, surgidos durante el tratamiento con **NEXAVAR®** fue de 2,7% y en el grupo placebo de 1,3%; la incidencia en pacientes de CRC, estudio 1 resultó ser mayor en el grupo de **NEXAVAR®** (4,9%) que en el del placebo (0,4%). De estos estudios se descartó a los pacientes con enfermedad coronaria inestable o con un infarto de miocardio reciente. Se sopesará la interrupción temporal o permanente de **NEXAVAR®** si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio (ver "Efectos Adversos", "Propiedades farmacocinéticas" y Eficacia clínica).

Prolongación del intervalo QT: **NEXAVAR®** ha demostrado prolongar el intervalo QT / QTc (ver Propiedades farmacológicas: - Propiedades farmacodinámicas), que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Utilizar sorafenib con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación de QTc, tales como pacientes con un síndrome congénito de QT largo; pacientes tratados con altas dosis acumulativas de la terapia con antraciclinas, pacientes que toman ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que llevan a prolongación del intervalo QT y aquellos pacientes con alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A. Página 7 de 35
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) Munio
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 110

2236



Cuando se utiliza **NEXAVAR®** en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento.

Hemorragia: puede producirse un incremento del riesgo de sangrado después de la administración de sorafenib. En el estudio CHC no se hizo evidente un exceso de hemorragias sin relación de causalidad; y la frecuencia de hemorragias de esófago fue 2,4% en pacientes tratados con **NEXAVAR®** y 4% en pacientes tratados con placebo. Hemorragias con desenlace fatal fueron reportados de todos los centros en el 2,4 % de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** y en el 4% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio CRC hemorragias sin relación de causalidad fueron reportadas en el 15,3% de los pacientes en el grupo que recibió **NEXAVAR®** y en el 8,2% de los pacientes del grupo placebo. La incidencia de CTCAE de hemorragias grados 3 y 4 fue de 2% y 0% respectivamente en pacientes tratados con **NEXAVAR®** y de 1,3% y 0,2% respectivamente en pacientes tratados con placebo. Hubo una sola hemorragia fatal por cada grupo de tratamiento en el estudio 1 de CRC. Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de **NEXAVAR®** (ver "Efectos Adversos").

Perforación gastrointestinal: la perforación gastrointestinal es un evento adverso poco frecuente informado en menos del 1% de los pacientes medicados con **NEXAVAR®**. En algunos casos este evento no ha sido asociado con un eventual tumor intra-abdominal. La terapia con **NEXAVAR®** deberá discontinuarse (ver "Efectos Adversos").

Trastornos hepáticos: insuficiencia hepática puede reducir la concentración plasmática de sorafenib. Estudios comparativos entre Estudios sugieren que los niveles de sorafenib son menores en pacientes con CHC que entre los pacientes sin CHC (y sin insuficiencia hepática). El ABC del sorafenib es similar entre los pacientes con CHC con insuficiencia hepática leve (Child-Pug A) e insuficiencia hepática moderada (Chid-Pug B). La dosis óptima para pacientes sin CHC pero con insuficiencia hepática no se ha establecido.

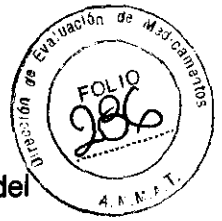
Warfarina: en algunos pacientes tratados con warfarina y terapia simultánea con sorafenib se han descrito eventos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos de la RIN (Relación Internacional Normalizada). En los pacientes que toman concomitantemente warfarina deberán controlarse regularmente cambios del tiempo de protrombina, RIN y episodios hemorrágicos clínicos (ver "Efectos Adversos" "Interacciones").

Complicaciones en la cicatrización de heridas: no se han realizado estudios formales sobre el efecto de **NEXAVAR®** en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a

PLB Nexavar_CCDS 19

FAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

FAYER S.A. Página 8 de 35
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EH) Muro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110



intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con **NEXAVAR®** como medida de precaución. La experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo para reiniciar el tratamiento tras una intervención de cirugía mayor es escasa. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con **NEXAVAR®** - sorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en el juicio clínico de la curación adecuada de la herida.

Vía UGT1A1: el sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de drogas que son sustratos de UGT1A1. Se recomienda precaución en la administración de **NEXAVAR®** conjuntamente con compuestos que se metabolizan / eliminan principalmente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecán) (ver "Interacciones").

Docetaxel: sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de docetaxel. Se recomienda precaución durante la coadministración de sorafenib con doxetaxel (ver "Interacciones").

Doxorubicina: el sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de doxorubicina. Se recomienda precaución durante la coadministración de sorafenib con doxorubicina (ver "Interacciones").

Neomicina: La administración concomitante de neomicina puede causar una disminución de la biodisponibilidad de sorafenib (ver "Interacciones").

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Inductores de CYP3A4: la administración concomitante continua de sorafenib y **rifampicina** disminuye el ABC del sorafenib en un 37% (promedio). Otros inductores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo: *Hipericum perforatum* también conocido como la "hierba de San Juan", fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y dexametasona) pueden asimismo incrementar el metabolismo de *sorafenib* y, por tanto, reducir sus concentraciones.

Inhibidores de CYP3A4 y sustratos de Isoformas CYP: datos in vitro indican que el sorafenib es metabolizado vía CYP3A4 y UGT1A9. El ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado una vez al día durante 7 días a voluntarios varones sanos no alteró el ABC medio tras aplicar una única dosis de 50 mg de sorafenib. Así pues, las interacciones farmacocinéticas de sorafenib con los inhibidores de CYP3A4 son poco probables. Estudios con microsomas hepáticos humanos mostraron que el sorafenib, tal como lo sugieren los valores de K_i de 17 μM , 22 μM y 29 μM respectivamente, es un

2236



inhibidor competitivo del CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. La administración de **NEXAVAR®** 400 mg dos veces diarias durante 28 días no alteró la exposición de midazolam (sustrato de CYP3A4), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) y omeprazol (sustrato de CYP2C19) administrados concomitantemente. Esto indica que es poco probable que el sorafenib altere el metabolismo de sustratos de estas enzimas in vivo. Estudios con microsomas hepáticos humanos mostraron que el sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C9 con un valor K_i de 7-8 μM .

El posible efecto del sorafenib sobre el metabolismo de la warfarina (sustrato del CYP2C9) fue obtenido indirectamente midiendo al PT-INR. Los cambios promedio desde la línea de base en PT-INR no fue mayor en pacientes de **NEXAVAR®** comparado con pacientes que recibían placebo, sugiriendo que el sorafenib no inhibe el metabolismo de la warfarina in vivo (ver "Precauciones y Advertencias"). Estudios in vitro: Inducción de enzimas CYP: la actividad de CYP1A2 y CYP3A4, luego de tratar cultivos de hepatocitos humanos con sorafenib, no fue alterada por lo que es poco probable que el sorafenib sea un inductor de CYP1A2 o CYP3A4.

Fluoracilo: se observaron incrementos del 21% – 47% y disminuciones del 10% en las ABC de fluoracilo cuando se coadministra con **NEXAVAR®**. Se recomienda tener precauciones cuando se co-administre **NEXAVAR®** con fluoracilo/leucovorin.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8: el sorafenib inhibe in vitro al CYP2B6 y CYP2C8 con valores K_i de 6 y 1-2 μM respectivamente. Es de esperar una exposición sistémica hacia los sustratos de CYP2B6 y CYP2C8 cuando son administrados junto al **NEXAVAR®**. Se recomienda tener precauciones cuando se co-administre **NEXAVAR®** con Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8.

En un ensayo clínico distinto, la administración concomitante de sorafenib con paclitaxel produjo un aumento, en vez de una disminución, en la exposición de 6-OH paclitaxel, el metabolito activo de paclitaxel que se forma por CYP2C8. Estos datos sugieren que sorafenib puede no ser un inhibidor in vivo de CYP2C8.

En un estudio clínico, la administración concomitante de sorafenib con ciclofosfamida generó un leve descenso en la exposición de ciclofosfamida, pero no se observó descenso en la exposición sistémica del metabolito activo de la ciclofosfamida (4-OH-ciclofosfamida), que se forma principalmente por CYP2B6. Estos datos sugieren que el sorafenib puede no ser un inhibidor in vivo del CYP2B6.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A. Página 10 de 35
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EH) Muñoz
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12 111

Combinación con otros agentes antineoplásicos: en estudios clínicos, se ha administrado sorafenib conjuntamente con una serie de otros agentes antineoplásicos en sus regímenes de dosis habituales, incluidos gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, capecitabina, carboplatino, doxorubicina, docetaxel, irinotecán y ciclofosfamida. Sorafenib carece 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 por día), administrados con una separación de 3 días resultó no tener efectos significativos en la farmacocinética de paclitaxel.

La co-administración de paclitaxel (225 mg/m², 1 vez cada 3 semanas) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (400 mg dos veces por día sin separación del tratamiento con sorafenib) resultó en un 47% de aumento de la exposición a sorafenib, un 29% de incremento en la exposición a paclitaxel y un 50% de aumento en la exposición a 6-OH paclitaxel. La farmacocinética de carboplatino no se vio afectada.

Estos datos indican que no es necesario realizar un ajuste de dosis cuando se administre en forma conjunta paclitaxel y carboplatino con sorafenib dosificado cada tres días. El significado clínico del incremento en la exposición de sorafenib y paclitaxel cuando se administran conjuntamente sin el intervalo de 3 días es desconocido.

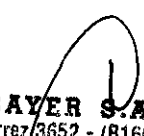
Capecitabina


La administración concomitante de capecitabina (750-1050 mg/m² dos veces al día, días 1-14 cada 21 días) y sorafenib (200 o 400 mg dos veces al día, de manera continua sin interrupción) no resultó en cambios significativos en la exposición a sorafenib pero si en un 15-50% de incremento en la exposición a capecitabina y un 0-52% de aumento en la exposición a 5-FU. El significado clínico de estos modestos incrementos en la exposición a capecitabina y 5-FU administrados conjuntamente con sorafenib, son desconocidos.

Doxorubicina

El tratamiento concomitante con sorafenib dio lugar a un incremento del 21% en el ABC de la doxorubicina.

PLB Nexavar_CCDS 19


BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez/3652 - (B1605EH) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12 442


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

2236



Se recomienda tener precauciones cuando se co-administre doxorubicina con **NEXAVAR®**. No se conoce la significación clínica de estos resultados (ver "Advertencias y Precauciones Especiales").

Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9

Se recomienda tener precauciones cuando se administre **NEXAVAR®** con compuestos que son metabolizados/ eliminados principalmente por la vía UGT1A1 (irinotecán). El sorafenib inhibe la glucuronización por el UGT1A1 (valor de K_i de $1\mu\text{M}$) y por la vía UGT1A9 (valor de K_i de $2\mu\text{M}$). Es de esperar un incremento en la exposición sistémica hacia los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9 cuando son administrados junto al **NEXAVAR®**.

Cuando se administró con irinotecán, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67-120% del ABC de SN-38 y un incremento del 26-42% del ABC de irinotecán. No se conoce la significación clínica de estos resultados (ver "Advertencias y Precauciones Especiales").

Docetaxel

El **docetaxel** (75 o 100 mg/m^2 administrado cada 21 días), cuando es co-administrado con sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día administrado desde el día 2 hasta el 19), con un intervalo de tres días en la administración de docetaxel, provocó un incremento del docetaxel de un 36 – 80% en el ABC y de un 16-32 % en la C_{max} .

Se recomienda tener precauciones cuando se co-administre sorafenib con estas drogas. (ver "Advertencias y Precauciones Especiales").

Combinación con antibióticos

Neomicina

La coadministración de neomicina, un agente antimicrobiano no-sistémico utilizado para erradicar la flora GI, interfiere con el reciclado enterohepático de sorafenib (ver "Acción Farmacológica", "Metabolismo y eliminación"), resultando en una disminución en la exposición al sorafenib. En voluntarios sanos tratados con un régimen de neomicina durante 5 días se redujo la biodisponibilidad promedio del sorafenib en un 54%. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Los efectos de otros antibióticos no han sido estudiados, pero es muy probable que dependan de su capacidad para disminuir la actividad de la glucuronidasa.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALENTIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez/3652 - (P1605END) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13 111

Página 12 de 35

2236



DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

El perfil de seguridad preclínica de sorafenib se evaluó en ratones, ratas, perros y conejos.

Los estudios de la toxicidad de dosis repetidas mostraron cambios leves a moderados (degeneraciones y regeneraciones) en diferentes órganos.

Tras la administración de dosis repetidas a perros jóvenes y en crecimiento, se observaron efectos sobre huesos y dientes. Los cambios consistieron en un engrosamiento irregular de la placa de crecimiento femoral a una dosis diaria de sorafenib de 600 mg/m² de área de superficie corporal (equivalente a 1,2 veces la dosis clínica recomendada de 500 mg/m² sobre la base del área de superficie corporal), hipocelularidad de la médula ósea adyacente a la placa de crecimiento alterada a dosis de 200 mg/m²/día y alteraciones en la composición de la dentina a dosis de 600 mg/m²/día. En perros adultos no se indujeron efectos similares.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con sorafenib.

Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos con sorafenib en un ensayo *in vitro* en células mamíferas (ovario de hámster chino) en cuanto a la clastogenicidad (aberraciones cromosómicas) en presencia de activación metabólica. Un producto intermedio del proceso de fabricación que también se encuentra en el medicamento final (< 0,15%), resultó positivo en cuanto a mutagénesis en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames). Sorafenib no fue genotóxico en la prueba de Ames (el material contenía el producto intermedio en un 0,34%) ni tampoco en un ensayo de micronúcleo murínico *in vivo*.

BAYER S.A.
ALICIA WILBURGER
FARMACÉUTICA

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (51305EH) Montevideo
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 12 444

Página 13 de 35

2236



No se han realizado estudios específicos con sorafenib para evaluar el efecto sobre la fertilidad en animales. Sin embargo, cabe esperar un efecto adverso sobre la fertilidad masculina y femenina porque en los estudios de dosis repetidas en animales han demostrado cambios en los órganos reproductores masculinos y femeninos. Los cambios típicos consistieron en signos de degeneración y atrofia testicular, epidídimo, próstata y vesículas seminales de las ratas; los efectos se manifestaron con una dosis diaria de sorafenib de 150 mg/m² de superficie corporal (equivalente a aproximadamente 0,3 veces la dosis clínica recomendada de 500 mg/m² sobre la base de la superficie corporal). Las ratas hembra mostraron una necrosis central del cuerpo lúteo e interrupción del desarrollo folicular a una dosis de los ovarios; el efecto mínimo se observó con dosis de \pm 30 mg/m²/día. Los perros mostraron degeneración tubular en los testículos con dosis de 600 mg/m²/día y oligospermia con 1.200 mg/m²/día.

El sorafenib ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administra a ratas y conejos. Los efectos observados incluyen reducción de los pesos corporales maternos y fetales, un aumento del número de reabsorciones fetales y un aumento del número de malformaciones externas y viscerales. Desarrollos adversos fetales se observaron a una dosis oral de 6 mg/m²/día en ratas y 36 mg/m²/día en conejos.

Estudios Clínicos:

Carcinoma hepatocelular

El estudio 3 (estudio 100554) fue un ensayo de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con un placebo, sobre 602 pacientes con carcinoma hepatocelular: 299 pacientes sometidos a **NEXAVAR**® 400 mg dos veces al día y 303 a placebo. La supervivencia global (SG) constituyó la variable principal de este estudio, mientras que el tiempo hasta la progresión (THP) representó una variable secundaria.

Las características demográficas y basales de la enfermedad eran comparables entre los grupos de **NEXAVAR**® y del placebo, a juzgar por la edad, el sexo, la raza, la categoría funcional, la etiología (incluidas las hepatitis B y C y la hepatopatía alcohólica), el estadio TNM (estadio I: <1% frente a <1%; estadio II: 10,4% frente a 8,3%; estadio III: 37,8% frente a 43,6%; estadio IV: 50,8% frente a 46,9%), la ausencia de invasión vascular macroscópica y propagación tumoral extrahepática (30,1% frente a 30,0%), y el estadio BCLC (estadio B: 18,1% frente a 16,8%; estadio C: 81,6% frente a 83,2%; estadio D: <1% frente a 0%). El estado de la función hepática según Child-Pugh se asemejó en los grupos de **NEXAVAR**® y del placebo (A: 95% frente a 98%; B: 5% frente a 2%). En el estudio sólo se trató a un paciente con disfunción hepática C de Child-Pugh. El tratamiento había

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
SILVIA WILBERGER

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1606EHD) Página 14 de 35
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 440

2236



consistido en resección quirúrgica (19,1% frente a 20,5%), tratamientos locorregionales (entre otros, ablación con radiofrecuencia, inyección percutánea de etanol y quimioembolización transarterial; 38,8% frente a 40,6%), radioterapia (4,3% frente a 5,0%) y tratamiento por vía sistémica (3,0% frente a 5,0%).

El estudio se suspendió después de comprobar, en un análisis provisional previsto, que la SG había traspasado la frontera preespecificada de eficacia. Este análisis de la SG reveló una ventaja estadísticamente significativa de **NEXAVAR®** frente al placebo (HR: 0,69, $p = 0,00058$, véanse la tabla 4 y la figura 1). Esta ventaja se dio en casi todos los subconjuntos analizados. Dentro de los subgrupos establecidos por los factores de estratificación (categoría ECOG, presencia o ausencia de invasión vascular macroscópica, propagación tumoral extrahepática o no, y región), la razón del riesgo instantáneo favoreció siempre a **NEXAVAR®** sobre el placebo. El tiempo hasta la progresión tumoral (THP, evaluado por un radiólogo independiente) se prolongó significativamente más en el grupo de **NEXAVAR®** (HR: 0,58, $p=0,000007$, ver: la tabla 1).

Tabla 1: resultados de eficacia del estudio (estudio 100554) en el carcinoma hepatocelular

Parámetro de eficacia	Nexavar® (N=299)	Placebo (N=303)	Valor p	HR (IC del 95%)
Supervivencia global (SG) [promedio, semanas (IC del 95%)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
Tiempo hasta la progresión (THP) [promedio, semanas (IC del 95%)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7, 17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

IC = intervalo de confianza, HR = razón del riesgo instantáneo (**NEXAVAR®** sobre el placebo)

*estadísticamente significativo porque el valor p era inferior al límite preespecificado de suspensión de O'Brien Fleming de 0,0077

**revisión radiológica independiente

BAYER S.A.
GALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AFODERADA

PLB Nexavar_CCDS 19

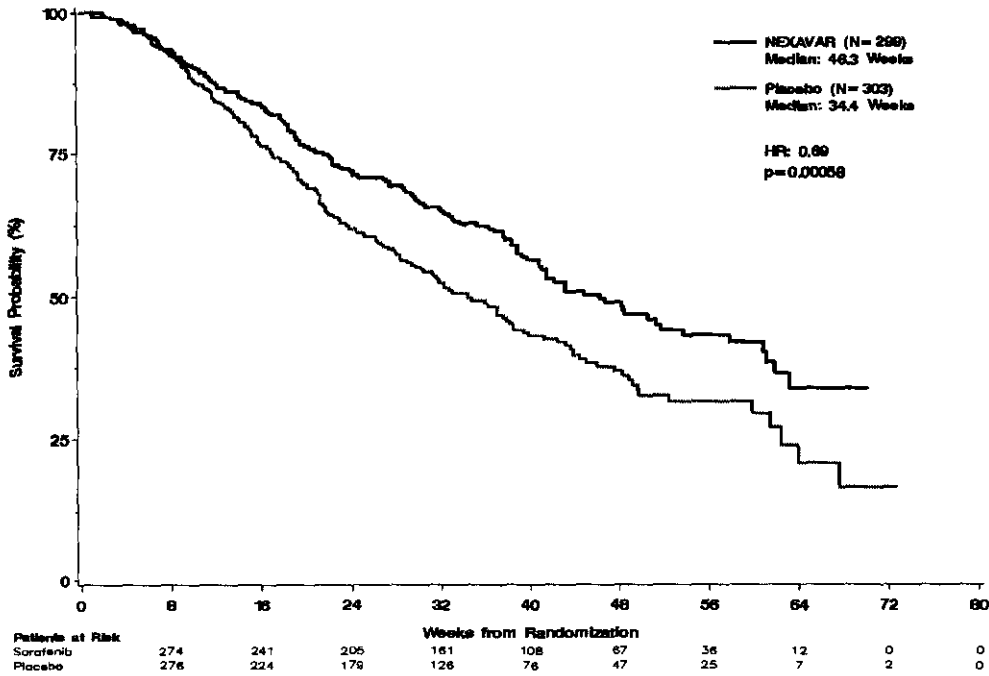
BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Muro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 10 110

Página 15 de 35

2236



Figura 1: curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio CHC (estudio 100554, población con intención de tratar)



Median; mediana; weeks: semanas; survival probability: probabilidad de supervivencia; patients at risk: pacientes con riesgo; weeks from randomization: semanas desde la aleatorización

Carcinoma de células renales

La seguridad y la eficacia del sorafenib en el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales (CCR) se ha investigado en los dos estudios clínicos controlados y aleatorizados siguientes:

El estudio 1 (11213) consistió en un estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, sobre 903 pacientes. Las variables principales evaluadas en el estudio comprendieron la supervivencia global y la supervivencia sin progresión (SSP). La tasa de respuesta tumoral se considera una variable secundaria.

Se distribuyó al azar sorafenib 400 mg, dos veces al día (N=451) o un placebo (N=452) a los pacientes. Las características demográficas basales y de la enfermedad se hallaban bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. Casi la mitad de los pacientes presentaba una categoría funcional ECOG de 0 y la mitad pertenecía a la categoría pronóstica más baja de MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

De acuerdo con un análisis preliminar de la supervivencia, previsto de antemano y basado en 220 muertes, los pacientes que habían recibido sorafenib obtuvieron una mejoría de la supervivencia global del 39% en comparación con los del grupo del placebo. La razón

[Handwritten signature]

PLB Nexavar_CCDS 19

Página 16 de 35

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) MUDOS
VERÓNICA CASARO
 FARMACÉUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 19 410

estimada del riesgo instantáneo (riesgo de muerte con **NEXAVAR®** en comparación con el placebo) llegó a 0,72 (IC del 95%: 0,55-0,95; $p=0,018$. El umbral de significación estadística del análisis preliminar era de $p<0,0005$).

El análisis de la supervivencia sin progresión se basó en 769 pacientes a quienes se había distribuido aleatoriamente sorafenib 400 mg, dos veces al día (N=384), o un placebo (N=385). La supervivencia sin progresión se sometió a una revisión radiológica enmascarada e independiente, sustentada en los criterios RECIST. La mediana de la supervivencia sin progresión de los pacientes del grupo de sorafenib (167 días) duplicó la de los tratados con un placebo (84 días) (HR =0,44; IC del 95%: 0,35-0,55; $p<0,000001$).

El efecto sobre la supervivencia sin progresión también se exploró en diferentes subgrupos de pacientes. Estos subgrupos comprendían una edad mayor de 65 años o menor, una categoría funcional ECOG de 0 o 1, una categoría MSKCC de riesgo pronóstico de 1, la aplicación del tratamiento previo por enfermedad metastásica progresiva o por enfermedad más temprana y una evolución menor de 1,5 años o mayor de este plazo, tomando como referencia el momento del diagnóstico. El efecto de sorafenib sobre la supervivencia sin progresión resultó uniforme para todos estos subgrupos, incluidos los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con IL-2 o interferón (n=137; 65 pacientes del grupo de sorafenib y 72 del grupo del placebo), entre los que la supervivencia mediana sin progresión había resultado de 172 días con sorafenib y de 85 días con el placebo.

La respuesta tumoral general máxima la estableció el investigador, a partir de los criterios RECIST, mediante revisión radiológica. Un paciente (0,2%) del grupo de sorafenib alcanzó una respuesta completa; 43 pacientes (9,5%), una respuesta parcial, y 333 pacientes (73,8%), una enfermedad estable. Dentro del grupo del placebo, ningún paciente (0%) obtuvo una respuesta completa; 8 (1,8%) alcanzaron una respuesta parcial, y 239 (52,9%), una enfermedad estable.

Sorafenib no comportó ningún deterioro general de los síntomas específicos del cáncer renal (FKSI-10) ni de la calidad de vida relacionada con la salud, si se compara con el placebo. Un mayor número de los pacientes tratados con sorafenib experimentó una mejoría de la puntuación FKSI-10 total a las 18 y a las 24 semanas del tratamiento (55% y 44%, respectivamente) y de la puntuación de bienestar físico (FACT-G PWB) (57% y 47%, respectivamente), en comparación con el placebo (FKSI-10: 33% y 21%; y FACT-G PWB: 37% y 21%, respectivamente).

El estudio 2 fue un ensayo de fase II, aleatorizado, para la retirada del tratamiento a

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) Mar del Plata
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12.440

Página 17 de 35

pacientes con neoplasias malignas metastásicas, incluido el carcinoma de células renales. La variable principal de este estudio fue el porcentaje de pacientes aleatorizados (N= 65) que seguían sin progresar al cabo de 24 semanas. La supervivencia sin progresión resultó significativamente más larga en el grupo de sorafenib (163 días) que en el del placebo (41 días) ($p=0,0001$, $HR=0,29$). La frecuencia de pacientes sin progresión resultó significativamente mayor en el grupo de **NEXAVAR®** (50%) que en el del placebo (18%) ($p=0,0077$).

Prolongación del intervalo QT

En un estudio de farmacología clínica, se registraron mediciones de QT / QTc en 31 pacientes en el momento basal (pretratamiento) y en el post-tratamiento. Después de un ciclo de tratamiento de 28 días, en el momento de máxima concentración de sorafenib, se prolongó el intervalo QTcB por 4 ± 19 msec y QTcF en 9 ± 18 msec, en comparación con el tratamiento con placebo al inicio del estudio. Ningún sujeto mostró un QTcB o QTcF > 500 msec durante el seguimiento del ECG después del tratamiento (ver "Advertencias y Precauciones especiales de Empleo").

Estudios de inhibición enzimática in vitro

Los estudios realizados con microsomas hepáticos humanos demostraron que el sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. El sorafenib puede incrementar los niveles sanguíneos de fármacos que sirven a estas enzimas.

El sorafenib inhibe la glucuronidación a través de las vías UGT1A1 y UGT1A9. La exposición sistémica a sustratos de UGT1A1 y UGT1A9 puede verse incrementada cuando se coadministran con sorafenib.

El sorafenib inhibe la CYP2B6 y la CYP2C8 en condiciones in vitro, con valores K_i de 6 μM y 1–2 μM , respectivamente.

La administración concomitante de sorafenib con ciclofosfamida generó un leve descenso en la exposición de ciclofosfamida, pero no se observó descenso en la exposición sistémica del metabolito activo de la ciclofosfamida (4-OH- ciclofosfamida), que se forma principalmente por CYP2B6. Estos datos sugieren que el sorafenib puede no ser un inhibidor in vivo del CYP2B6.

Sustratos CYP2C9

Los estudios realizados con microsomas hepáticos humanos han revelado que el

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA VILBERGER
FARMACEUTICA
ABODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Monte
VERÓNICA CASARRO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12 440

Página 18 de 35

sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C9, con un valor K_i de 7–8 μM . El posible efecto del sorafenib sobre un sustrato CYP2C9 se valoró entre pacientes a los que se había administrado sorafenib o placebo en combinación con warfarina. Los cambios medios de los valores basales de INR-TP no fueron mayores entre los pacientes con sorafenib que entre los tratados con el placebo, lo cual sugiere que el sorafenib no inhibe CYP2C9 in vivo.

Uso durante el embarazo y la lactancia:

Embarazo: no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que estén utilizando sorafenib. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones. En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y se prevee que sorafenib inhiba la angiogénesis en el feto.

Durante el tratamiento, las mujeres deben evitar quedar embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben conocer los posibles riesgos para el feto.

NEXAVAR® no debe utilizarse durante el embarazo. El médico sólo debe considerar la utilización de **NEXAVAR®** si los posibles beneficios justifican los potenciales riesgos para el feto (ver “Embarazo y Lactancia”, “Advertencias y Precauciones Especiales de empleo”, “Datos de Seguridad Preclínica”).

Mujeres en edad fértil: sorafenib ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en animales. Durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de finalizar el tratamiento, tanto los hombres como las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo adecuado.

Lactancia: no se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales el sorafenib y/o sus metabolitos se eliminaron a través de la leche. Debido a que muchos fármacos son eliminados en la leche humana y como no se han estudiado los efectos de sorafenib en los niños, la mujer debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con **NEXAVAR®**.

Fertilidad: los resultados de estudios animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver “Datos de Seguridad Preclínica”).

Empleo en pediatría: la seguridad y efectividad de **NEXAVAR®** en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

Empleo en mayores de 65 años: en total, el 59% de pacientes con CHC tratados con



NEXAVAR® tenían 65 años o más; un 19% tenían 75 años o más. En total, el 32% de los pacientes con CRC tratados con **NEXAVAR®** tenían 65 años o más y un 4% tenían 75 años o más. No se han encontrado diferencias de seguridad y eficacia entre los pacientes mayores y menores. Otra información clínica tampoco identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y menores. No se puede descartar que exista una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores. (ver "Posología y forma de administración").

Empleo en enfermos hepáticos: ver: "Advertencias y precauciones" y "Posología y forma de administración". Estudios in vitro e in vivo muestran que el sorafenib es primariamente metabolizado por el hígado. Estudios comparativos han mostrado en pacientes con trastornos de la función hepática leve (Child-Pugh A) y moderados (Child-Pugh B) valores de ABC 23 a 65% menores que pacientes con función hepática normal. La exposición sistémica y los datos de seguridad en pacientes con CHC (Child-Pugh A y B) fueron comparables. (ver "Propiedades farmacocinéticas").

NEXAVAR® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C.

Empleo en enfermos renales: ver: "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Posología y forma de administración". **NEXAVAR®** no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis. No es necesario el ajuste de dosis cuando se administre **NEXAVAR®** a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, no sometidos a diálisis. Se recomienda controlar el balance hídrico y los electrolitos en pacientes con riesgo de una disfunción renal.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas: no se han realizado estudios sobre los efectos de sorafenib en la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria. No se dispone de pruebas que evidencien una influencia de sorafenib en la capacidad de conducir o manipular máquinas.

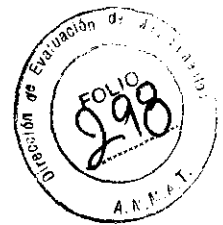
REACCIONES ADVERSAS

Los datos descritos en estos apartados reflejan la exposición a **NEXAVAR®** de 748 pacientes que participaron en estudios controlados con placebo sobre el carcinoma hepatocelular (n=297) o el carcinoma avanzado de células renales (n=451).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) entre los pacientes con carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales, que se consideraron relacionadas con

PLB Nexavar_CCDS 19

2238



NEXAVAR, comprenden fatiga, pérdida de peso, erupción o descamación, reacción cutánea en manos y pies, alopecia, diarrea, anorexia, náuseas y dolor abdominal.

Como los ensayos clínicos se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de las reacciones adversas observadas con un medicamento no se pueden comparar directamente con las descritas en los ensayos clínicos con otro medicamento diferente y quizá no reflejan las tasas halladas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en el estudio sobre el carcinoma hepatocelular (HCC) 100554

En la tabla 2 se ilustra el porcentaje de pacientes con carcinoma hepatocelular del estudio 100554 que experimentaron acontecimientos adversos, si éstos habían afectado como mínimo al 10% de los pacientes y alcanzado una tasa mayor en el grupo de **NEXAVAR®** que en el del placebo. El 39% de los pacientes del grupo de **NEXAVAR®** manifestó acontecimientos adversos de grado CTCAE 3, frente al 24% de los del grupo del placebo. El 6% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** sufrió acontecimientos adversos de grado CTCAE 4 frente al 8% de los tratados con el placebo.

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Mar del Plata
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.110

2236



Tabla 2 Acontecimientos adversos descritos por al menos el 10% de los pacientes, cuya frecuencia resultó mayor en el grupo de **NEXAVAR®** que en el del placebo. Estudio 100554 (CHC)

Categoría de acontecimiento adverso CTCAE de NCI v3/término *	NEXAVAR® N=297			Placebo N=302		
	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %
Cualquier acontecimiento	98	39	6	96	24	8
Síntomas constitucionales						
Fatiga	46	9	1	45	12	2
Adegazamiento	30	2	0	10	1	0
Dermatología/piel						
Erupción/ descamación	19	1	0	14	0	0
Prurito	14	<1	0	11	<1	0
Reacción cutánea en manos y pies	21	8	0	3	<1	0
Sequedad de piel	10	0	0	6	0	0
Alopecia	14	0	0	2	0	0
Gastrointestinal						
Diarrea	55	10	<1	25	2	0
Anorexia	29	3	0	18	3	<1
Náuseas	24	1	0	20	3	0
Vómitos	15	2	0	11	2	0
Estreñimiento	14	0	0	10	0	0
Hepatobiliar/ páncreas						
Disfunción hepática	11	2	1	8	2	1
Dolor						
Dolor abdominal	31	9	0	26	5	1

*La tasa de ascitis en el estudio 100554 (CHC) resultó similar en los grupos de **NEXAVAR®** y del placebo.

El 9% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** sufrió hipertensión, frente al 4% de los tratados con el placebo. La hipertensión de grado CTCAE 3 afectó al 4% de los tratados con **NEXAVAR®** frente al 1% de los tratados con el placebo. Ningún paciente de ninguno de los grupos presentó acontecimientos de grado CTCAE 4.

El 20% de los pacientes del grupo del placebo y el 18% de los tratados con **NEXAVAR®** presentaron hemorragia/sangrado. Las tasas de hemorragia de grados CTCAE 3 y 4 también resultaron mayores en el grupo del placebo (grado CTCAE 3: 5% con placebo y 3% con **NEXAVAR®**; grado CTCAE 4: 4% con placebo y 2% con **NEXAVAR®**). El 4% de los miembros del grupo placebo sufrieron hemorragia por varices esofágicas frente al 2,4% de los tratados con **NEXAVAR®**.

El 2,6% de los pacientes del grupo del placebo y el 0,3% del grupo de pacientes tratados con **NEXAVAR®** presentaron insuficiencia renal.

Reacciones adversas en el estudio sobre el carcinoma de células renales (CCR) 11213

La tabla 3 muestra el porcentaje de pacientes que habían experimentado acontecimientos adversos que afectaron, como mínimo, al 10% de los tratados con **NEXAVAR®** en el estudio 11213. El 31% de los pacientes que habían recibido **NEXAVAR®** experimentaron acontecimientos adversos de grado CTCAE 3, frente al 22% de los tratados con un placebo. El 7% de los pacientes que recibieron **NEXAVAR®** experimentaron acontecimientos adversos de grado CTCAE 4 surgidos durante el tratamiento, en comparación con el 6% de los que habían tomado un placebo.

Tabla 3: acontecimientos adversos que afectaron, como mínimo, al 10% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®**- Estudio 11213 (CCR)

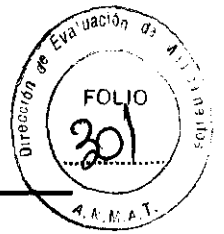
Categoría de acontecimiento adverso CTCAE de NCI v3/término	NEXAVAR® N=451			Placebo N=451		
	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %
Cualquier acontecimiento	95	31	7	86	22	6
Cardiovasculares generales						
Hipertensión	17	3	<1	2	<1	0
Síntomas constitucionales						
Fatiga	37	5	<1	28	3	<1
Pérdida de peso	10	<1	0	6	0	0
Dermatología/piel						
Erupción/descamación	40	<1	0	16	<1	0
Reacción cutánea en manos y pies	30	6	0	7	0	0
Alopecia	27	<1	0	3	0	0
Prurito	19	<1	0	6	0	0
Sequedad de piel	11	0	0	4	0	0
Síntomas gastrointestinales						
Diarrea	43	2	0	13	<1	0
Náuseas	23	<1	0	19	<1	0
Anorexia	16	<1	0	13	1	0
Vómitos	16	<1	0	12	1	0
Estreñimiento	15	<1	0	11	<1	0

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALENTIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (51605EHD)Mun. 23 de 35
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 400

2238



Categoría de acontecimiento adverso CTCAE de NCI v3/término	NEXAVAR® N=451			Placebo N=451		
	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hemorragia/sangrado						
Hemorragia – en cualquier lugar	15	2	0	8	1	<1
Neurología						
Neuropatía sensitiva	13	<1	0	6	<1	0
Dolor						
Dolor, abdominal	11	2	0	9	2	0
Dolor, articular	10	2	0	6	<1	0
Dolor, cefalea	10	<1	0	6	<1	0
Pulmonar						
Disnea	14	3	<1	12	2	<1

Datos adicionales de varios ensayos clínicos

Los demás acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio relacionados con la medicación, que se exponen seguidamente, se notificaron en ensayos clínicos (*muy frecuentes*: 10% o más; *frecuentes*: desde el 1% hasta menos del 10%; *poco frecuentes*: del 0,1% hasta menos del 1%):

Cardiovasculares: *frecuentes*: insuficiencia cardiaca congestiva*, isquemia o infarto de miocardio *, *poco frecuentes*: crisis hipertensiva*, *Raro*: prolongación del intervalo QT.

Dermatológicos: *muy frecuentes*: eritema; *frecuentes*: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción; *poco frecuentes*: foliculitis, eccema, eritema multiforme, queratoacantomas / carcinoma espinocelular.

Digestivos: *muy frecuentes*: aumento de la lipasa, aumento de la amilasa; *frecuentes*: mucositis, estomatitis (incluidas la sequedad de boca y glosodinia), dispepsia, disfagia; *poco frecuentes*: pancreatitis, reflujo gastrointestinal, gastritis, perforación gastrointestinal*.

Recuerde que las elevaciones de la lipasa son muy frecuentes (41%, ver más adelante); el diagnóstico de pancreatitis no se debe establecer únicamente sobre la base de unas cifras anormales de laboratorio.

Trastornos generales: *muy frecuentes*: hemorragia (incl. gastrointestinal* y del aparato respiratorio* así como casos poco frecuentes de hemorragia cerebral*), astenia, dolor (incluidos el dolor de boca, tumoral y el dolor óseo); *frecuentes*: disminución del apetito, trastorno seudogripal, febrícula; *poco frecuentes*: infección.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBENGER

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Mufita 24 de 35
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 110

2236



Hematológicos: *muy frecuentes:* leucocitopenia, linfocitopenia; *frecuentes:* anemia, neutrocitopenia, trombocitopenia; *poco frecuentes:* valor anormal de INR.

Hipersensibilidad: *poco frecuentes:* reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, reacciones cutáneas y urticaria).

Metabólicos y nutricionales: *muy frecuentes:* hipofosfatemia; *frecuentes:* aumentos pasajeros de las transaminasas, hipocalcemia; *poco frecuentes:* deshidratación, hiponatremia, aumentos pasajeros de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina (incluida la ictericia), hipotiroidismo, hipertiroidismo, colecistitis, colangitis.

Osteomusculares: *frecuentes:* artralgia, mialgias.

Sistema nervioso y psiquiatría: *frecuentes:* depresión; *poco frecuentes:* acúfenos, leucoencefalopatía posterior reversible*.

Aparato Renal/Genitourinario: *frecuentes:* falla renal.

Aparato reproductor: *frecuentes:* disfunción eréctil; *poco frecuentes:* ginecomastia.

Respiratorios: *frecuentes:* ronquera; *poco frecuentes:* rinorrea, eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial.

* Estos acontecimientos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Tales acontecimientos son poco frecuentes o menos frecuentes que los acontecimientos poco frecuentes.

Además, durante los ensayos clínicos con **NEXAVAR®** se notificaron de manera **infrecuente** los siguientes acontecimientos adversos de interés médico: accidente isquémico transitorio, arritmia, tromboembolia. No se estableció la relación causal entre estos acontecimientos y **NEXAVAR®**.

Dos ensayos controlados con placebo y aleatorizados que comparan la seguridad y la eficacia de sorafenib en combinación con terapias dobles basadas en platino (carboxiplatino/ paclitaxel y separadamente gemcitabina/ cisplatino) frente a las respectivas quimioterapias dobles basadas en platino, solas o con tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) en estadio avanzado, no cumplió su objetivo primario de mejorar la supervivencia.

Los eventos de seguridad fueron generalmente consistentes con los anteriormente registrados. Sin embargo, en ambos estudios se observó una mayor mortalidad en el subgrupo de pacientes con carcinoma epidermoide pulmonar tratados con sorafenib y quimioterapias dobles basadas en platino frente a aquellos tratados solo con quimioterapias dobles basadas en platino (paclitaxel/ carboplatin: HR 1,81, IC 95% 1,19-

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3692 - (B1605EHD) Página 25 de 35
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13 440

2236



2,74; gemcitabine/ cisplatino: HR 1,22, 95% IC 0,82-1,80). No se identificaron las causas definitivas para este hallazgo.

La seguridad también se evaluó en un conjunto del estudio de la fase 2, constituido por 638 pacientes tratados con sorafenib, de ellos 202 con carcinoma de células renales, 137 con carcinoma hepatocelular y 299 con otros tipos de cáncer. Los acontecimientos adversos más frecuentes, que guardaban relación con el medicamento, en el conjunto de pacientes tratados con sorafenib fueron la erupción (38%), la diarrea (37%), la reacción cutánea en manos y pies (35%), y la fatiga (33%). Entre los pacientes tratados con sorafenib, las tasas respectivas de acontecimientos adversos de grado CTC (v 2.0) 3 y 4 relacionados con el medicamento alcanzaron el 37% y el 3%.

Experiencias adversas postcomercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones farmacológicas adversas durante el uso postautorización de **NEXAVAR®**. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Dermatológicos: dermatitis por respuesta anamnésica a radioterapia, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclastica, necrólisis epidérmica tóxica*.

Hipersensibilidad: angioedema, reacción anafiláctica.

Trastornos hepato biliares: hepatitis inducida por drogas (se han observado casos potencialmente mortales y mortales).

Musculo esqueléticos: rabdomiólisis.

* Eventos que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Tales eventos son menos comunes o menos frecuentes que los eventos frecuentes.

Anomalías de laboratorio de los pacientes con carcinoma de células renales (estudio 11213):

Fueron informados muy frecuentemente aumentos de lipasa y de la amilasa. En el estudio 11213, se observó elevaciones de la lipasa CTCAE grado 3 o 4 en el 12% de los pacientes en el grupo sorafenib, en comparación con el 7% de los pacientes en el grupo placebo. Se reportó aumento de la amilasa CTCAE grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes del grupo sorafenib, en comparación con el 3% de los pacientes en el grupo placebo.



Se reportó pancreatitis clínica en 2 de los 451 pacientes tratados con sorafenib (CTCAE grado 4) y en 1 de los 451 pacientes del grupo placebo (CTCAE grado 2) en el estudio 1.

La hipofosfatemia fue un resultado frecuente de laboratorio, que se pudo observar en el 45% de los pacientes tratados con sorafenib, en comparación con el 11% de los pacientes tratados con placebo.

La hipofosfatemia CTCAE grado 3 (1-2 mg/dl) ocurrió en el 13% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 3% de los pacientes del grupo con placebo.

No se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE grado 4 (< 1 mg/dl) en pacientes de ninguno de los dos grupos. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada a sorafenib.

Se reportó linfopenia CTCAE de grado 3 o 4 en el 13% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 7% de los pacientes con placebo, neutropenia CTCAE de grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 2% de los pacientes con placebo; anemia CTCAE de grado 3 o 4 en el 2% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 4% de los pacientes con placebo y trombocitopenia CTCAE de grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 0% de los pacientes con placebo.

Se reportó hipocalcemia en el 12% de los pacientes tratados con sorafenib, comparado con el 7,5% de los pacientes tratados con placebo.

La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de grado bajo (CTCAE de grado 1 y 2). CTCAE de grado 3 (hipocalcemia 6,0 - 7,0 mg / dL) en el 1,1% de los pacientes tratados con sorafenib y el 0,2% de los pacientes tratados con placebo, y CTCAE de grado 4 (hipocalcemia <6,0 mg / dL) en el 1,1% de los pacientes tratados con sorafenib y el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. La etiología de la hipocalcemia asociada con sorafenib no se conoce.

Anomalías de laboratorio de los pacientes con carcinoma hepatocelular (estudio 100554):

Se observó una elevación de la lipasa del 40% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®**, en comparación con el 37% de los miembros del grupo del placebo. Las elevaciones de la lipasa CTCAE grados 3 y 4 se dieron en el 9% de los pacientes de cada grupo. El 34% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®**, frente al 29% de aquellos que habían recibido el placebo, mostraron elevaciones de la amilasa. Las elevaciones de la amilasa CTCAE grados 3 y 4 se observaron en el 2% de los pacientes de cada grupo.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA VILSBERGER
FARMACEUTICA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 6632 - (B1605E) Página 27 de 35
VERÓNICA CASARO
FARMACEUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 1

Muchas de las elevaciones de la lipasa y la amilasa adoptaron un carácter pasajero y, en la mayoría de los casos, no hubo necesidad de interrumpir el tratamiento. Uno de los 297 pacientes tratados con **NEXAVAR®** sufrió una pancreatitis clínica (CTCAE grado 2).

La hipofosfatemia constituyó un dato frecuente de laboratorio: 35% de los tratados con **NEXAVAR®**, frente al 11% de los tratados con placebo; la hipofosfatemia CTCAE grado 3 (1-2 mg/dL) se dio en el 11% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** y en el 2% de los del grupo del placebo; se comunicó 1 caso de hipofosfatemia CTCAE grado 4 (< 1 mg/dL) en el grupo del placebo. Se ignora la etiología de la hipofosfatemia asociada a **NEXAVAR®**.

Las elevaciones de las pruebas de función hepática resultaron comparables en los dos grupos del estudio. Se observaron elevaciones de AST en el 94% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** y en el 91% de los tratados con el placebo. Las elevaciones de AST CTCAE grados 3 o 4 se dieron en el 16% de los tratados con **NEXAVAR®** frente al 17% de los tratados con el placebo. El 69% de los pacientes del grupo de **NEXAVAR®** y el 68% de los pertenecientes al grupo del placebo manifestaron elevaciones de ALT; las CTCAE grados 3 o 4 ocurrieron en el 3% de los primeros y en el 8% de los segundos. El 47% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** y el 45% de los tratados con el placebo mostraron un aumento de la bilirrubina; las elevaciones de ésta CTCAE grados 3 o 4 se notificaron por el 10% de los primeros y por el 11% de los segundos. El 59% de los miembros del grupo de **NEXAVAR®** y el 47% de los del grupo del placebo experimentaron hipoalbuminemia; no hubo ninguna hipoalbuminemia CTCAE grados 3 o 4 en ninguno de los grupos.

Las elevaciones de la fosfatasa alcalina se observaron en el 82,2% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** y en el 82,5% de los tratados con el placebo; las que alcanzaron CTACE grado 3 se dieron en el 6,2% de los primeros y en el 8,2% de los segundos; no hubo ninguna elevación que llegara al CTCAE grado 4 en ningún grupo.

Las elevaciones de INR acaecieron en el 42% de los pacientes tratados con **NEXAVAR** y en el 34% de los tratados con el placebo; las elevaciones CTACE de grado 3 se presentaron en el 4% de los primeros y en el 2% de los segundos y no hubo ninguna aumento CTCAE de grado 4 en ningún grupo.

La linfopenia afectó al 47% de los pacientes del grupo de **NEXAVAR®** frente al 42% de los tratados con el placebo; la linfopenia CTCAE grados 3 o 4 se dio en el 6% de los pacientes de ambos grupos. El 11% de los tratados con **NEXAVAR®** y el 14% de los

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

BAYER S.A.
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1065CND) -
 VERÓNICA C. RAGINO 28 de 35
 FARMACEUTICA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 12 110

2236



tratados con el placebo sufrieron neutropenia, que alcanzó un CTCAE grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes de ambos grupos.

La anemia ocurrió en el 59% de los pacientes tratados con **NEXAVAR®** y en el 64% de los tratados con el placebo y alcanzó un CTCAE grado 3 o 4 en el 3% de los miembros de ambos grupos.

La trombocitopenia afectó al 46% de los pacientes del grupo de NEXAVAR frente al 41% de los del grupo del placebo y llegó a un CTCAE grado 3 o 4 en el 4% de los primeros y en menos del 1% de los segundos.

Se reportó hipocalcemia en el 26,5% de los pacientes tratados con sorafenib en comparación con el 14,8% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los informes de la hipocalcemia fueron de grado bajo (CTCAE de grado 1 y 2). CTCAE de grado 3 (hipocalcemia 6,0 - 7,0 mg / dl) en el 1,8% de los pacientes tratados con sorafenib y el 1,1% de los pacientes tratados con placebo, y CTCAE de grado 4, (hipocalcemia <6,0 mg / dl), en el 0,4% de los pacientes tratados con sorafenib y 0% de los pacientes tratados con placebo. La etiología de la hipocalcemia asociada con sorafenib no se conoce.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe tratamiento específico para la sobredosis de **NEXAVAR®**.

La mayor dosis de **NEXAVAR®** estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron en primer lugar diarrea y eventos dermatológicos. En casos de una sospecha de sobredosis deberá interrumpirse la administración de **NEXAVAR®** y deberá ser provisto tratamiento de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

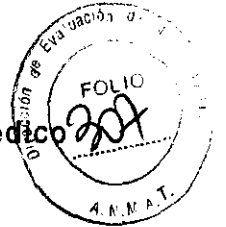
Información para los Pacientes

Lea la Información para el Paciente que viene con **NEXAVAR®** antes de comenzar a tomarlo y cada vez que compre un nuevo envase. Puede haber

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALENTINA VALEBÖGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605END) Mar del Plata
VERÓNICA CARPINO 29 de 35
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 12 112



nueva información. Este folleto cumple la función de hablar con su médico o profesional de la salud sobre su condición médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debe conocer sobre NEXAVAR®?

NEXAVAR® puede provocar defectos de nacimiento o muerte de un bebé por nacer.

- Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con **NEXAVAR®** y durante por lo menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento.
- Los hombres y mujeres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **NEXAVAR®** y durante por lo menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Llame a su médico inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con **NEXAVAR®**.

¿Qué es NEXAVAR®?

NEXAVAR® es un medicamento para tratar cierto tipo de cánceres hepáticos y de riñón denominados:

1. Carcinoma hepatocelular (CHC, un tipo de cáncer) no operable.
2. Carcinoma celular renal (CCR) avanzado. No se ha estudiado **NEXAVAR®** en niños.

¿Quiénes no deben tomar NEXAVAR®?

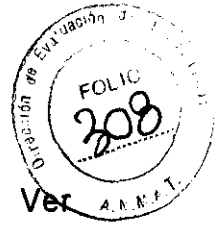
- **No tome NEXAVAR® si es alérgico a cualquiera de sus componentes.** Busque al final de este folleto un listado completo de componentes.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar el tratamiento con NEXAVAR®?

Informe a su médico sobre todas sus condiciones de salud, si usted:

- **tiene alergias**
- **tiene problemas hepáticos**
- **tiene presión arterial alta**
- **tiene problemas de hemorragias**
- **tiene problemas cardíacos o dolor de pecho**
- **tiene problemas renales además del cáncer de riñón**

2236



- **está embarazada o tiene pensado quedar embarazada.** Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre **NEXAVAR®?**"
- **está amamantando o tiene pensado amamantar.** **NEXAVAR®** puede hacer daño a su bebé.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma incluyendo medicamentos de venta libre como bajo receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas. NEXAVAR® y algunos otros medicamentos pueden interactuar entre sí y provocar efectos colaterales serios. Especialmente, informe a su médico si toma warfarina.

Conozca los medicamentos que toma. Guarde una lista de éstos para mostrar a su médico y farmacéutico. No tome otros medicamentos con **NEXAVAR®** hasta que haya hablado con su médico.

Si necesita someterse a un procedimiento quirúrgico o dental, informe a su médico que está tomando **NEXAVAR®**.

¿Cómo tomo NEXAVAR®?

- Tome **NEXAVAR®** exactamente como se le indicó. Continuará el tratamiento con **NEXAVAR®** durante el tiempo necesario que su médico considere que lo ayudará.
- La dosis usual de **NEXAVAR®** es de 2 comprimidos tomados dos veces por día (para un total de 4 comprimidos por día). Su médico puede ajustar su dosis durante el tratamiento o interrumpir el tratamiento durante algún tiempo si presenta efectos colaterales.
- Trague los comprimidos de **NEXAVAR®** enteros con agua.
- Tome **NEXAVAR®** con el estómago vacío (por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida).
- Si se olvida una dosis de **NEXAVAR®**, saltee la dosis olvidada, y tome la dosis siguiente, en el horario previsto. **No** tome las dosis de **NEXAVAR®** por duplicado. Llame inmediatamente a su médico si toma mucho **NEXAVAR®**.
- **¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de NEXAVAR®?**

NEXAVAR® puede causar efectos colaterales serios, incluyendo:

- **un problema cutáneo denominado reacción cutánea de pies y manos.** Esto produce enrojecimiento, dolor, hinchazón, o ampollas

en las palmas de las manos o en las plantas de sus pies. Si sufre este efecto colateral, su médico puede ajustar su dosis o interrumpir el tratamiento durante cierto tiempo. -----

- **elevada presión arterial.** Debe controlarse semanalmente la presión arterial durante las primeras 6 semanas de iniciar el tratamiento con **NEXAVAR®**. La elevada presión arterial debe monitorearse y tratarse durante el tratamiento con **NEXAVAR®**.
- **problemas cardíacos.** Hable con su médico sobre estos problemas potenciales.
- **problemas de hemorragia.** **NEXAVAR®** puede aumentar sus probabilidades de sufrir hemorragias.
- **perforación del Intestino.** Consulte a su médico cuando tenga fiebre, náuseas, vómitos o dolores abdominales severos.
- **posibles problemas de cicatrización.** Si Ud. necesita algún tratamiento quirúrgico o dental, indíquele que está recibiendo **NEXAVAR®**. El **NEXAVAR®** deberá Interrumpirse durante algún tiempo para ciertos tipos de cirugía.
- **defectos de nacimiento o muerte de un bebé por nacer.** Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre **NEXAVAR®**?"

Otros efectos colaterales con **NEXAVAR®** pueden incluir:

- erupción, enrojecimiento o comezón de la piel,
- inflamación de los vasos de la piel que puede resultar en una erupción (vasculitis leucocitoclástica),
- afinamiento del cabello o caída por sectores,
- diarrea (movimientos intestinales frecuentes y/o heces flojas),
- náusea y/o vómitos,
- aftas bucales,
- debilidad y cansancio,
- pérdida del apetito,
- mareos, hormigueo o dolor en sus manos y pies,
- dolores abdominales,
- pérdida de peso,

- desgarros musculares anormales que pueden producir problemas renales (rabdomiolisis),
- enfermedad cutánea grave con ampollas dolorosas en la piel y membranas mucosas, incluyendo un desprendimiento extenso de la piel (síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica),
- cambios en los resultados de los análisis de sangre que pueden ser:
 - Recuentos bajos de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas)
 - Aumento temporal de algunas pruebas de la función hepática (aumento transitorio de transaminasas)
 - Disminución de los niveles de calcio en sangre (hipocalcemia).

Hable con su médico sobre los modos de manejar cualquier efecto colateral.

Estos no son todos los efectos colaterales con **NEXAVAR®**. Consulte con su médico para obtener más información.

¿Cómo debo conservar **NEXAVAR®**?

- Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.
- Guarde **NEXAVAR®** y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre **NEXAVAR®**

En ocasiones se prescriben los medicamentos para fines distintos que los enumerados en el folleto de información para el paciente. No use **NEXAVAR®** para una afección para la cual no se lo hayan prescrito. No comparta su medicamento con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Este folleto resume la información más importante sobre **NEXAVAR®**. Si desea más información, hable con su médico.

¿Cuáles son los componentes de **NEXAVAR®**?

Componente activo: Tosilato de sorafenib

Componentes inactivos: croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hipromelosa, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo.

Consulte a su Médico!

2236



PRESENTACION

Envases con 112 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

En Argentina: Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.101.

Versión: CCDS 19

Fecha de revisión:

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.
VALERIA VILSBERGER
FARMACÉUTICA
APROBADA

BAYER S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro
VERÓNICA CASARO
FARMACÉUTICA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL N° 13 110

Página 34 de 35

2236



PROYECTO DE ROTULO

NEXAVAR®

SORAFENIB 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tosilato de sorafenib 274,0 mg (equivalente a 200 mg de sorafenib) en un excipiente de croscaramelosa sódica, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol, dióxido de titanio y óxido férrico rojo.

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Envases con 112 comprimidos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar los comprimidos en el envase original.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Bayer Schering Pharma AG, Leverkusen, Alemania.

En Argentina: Importado y distribuido por BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.101.

PLB Nexavar_CCDS 19

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

VERONICA CASARO

Página 35 de 35

FARMACÉUTICA

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MATRICULA PROFESIONAL N° 13.110

BAYER S.A.
VALLE DEL TIGRE
FARMACÉUTICA
RODRIGUEZ