

DISPOSICIÓN N° 13709



BUENOS AIRES, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000099-16-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO LKM 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 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 13709



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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 transcritos 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 GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 13709



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO LKM 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 SONEFRAN y nombre/s genérico/s SORAFENIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 18/11/2016 11:38:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 18/11/2016 11:38:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 04/04/2016 15:51:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 18/11/2016 11:38:54 .

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

ARTÍCULO 4º.- 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

DISPOSICIÓN N° 13709



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma LABORATORIO LKM 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 - 07/10/2016 14:10:04 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- 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 8°.- Regístrese. Inscríbese 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 N° 1-0047-2000-00

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SONEFRAN

SORAFENIB (COMO TOSILATO) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Qué es SONEFRAN y para qué se utiliza

SONEFRAN contiene Sorafenib .

Sorafenib 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.

SONEFRAN se utiliza en el tratamiento de cáncer hepático (*carcinoma hepatocelular*).

SONEFRAN 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.

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

Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sorafenib LKM

No tome SONEFRAN

Si es alérgico al sorafenib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Cómo tomar SONEFRAN

La dosis recomendada de SONEFRAN en adultos es de dos comprimidos de 200 mg, dos veces al día.

Esto equivale a una dosis diaria de 800 mg o cuatro comprimidos al día.

Los comprimidos de SONEFRAN 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. Si tiene intención de tomar una comida rica en grasas, debe tomar los comprimidos de sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Es importante tomar este medicamento a la misma hora cada día para que haya una cantidad estable en el torrente sanguíneo.

Normalmente, continuará con la toma de este medicamento mientras le aporte beneficios clínicos y no sufra efectos adversos inaceptables.

Consulte inmediatamente con su médico si usted ha tomado una dosis superior a la prescrita. Tomar demasiado Sorafenib aumenta la probabilidad de que se presenten efectos adversos o que éstos sean más graves, en especial diarrea o problemas cutáneos. Su médico puede indicarle suspender la toma de este medicamento.

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

Si Ud. toma más Sorafenib del que debiera

Consulte inmediatamente con su médico si usted ha tomado una dosis superior a la prescrita.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

Advertencias y precauciones

- Si experimenta problemas cutáneos: Sorafenib 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 puede aumentar la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial y le administrará un medicamento para tratar la hipertensión.
- Si padece problemas hemorrágicos o está tomando warfarina o fenprocumona: El tratamiento con Sorafenib 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, puede tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias.
- 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 puede influir en la cicatrización de la herida. Normalmente, debe interrumpir su tratamiento con Sorafenib si va a someterse a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo volver a reiniciar el tratamiento con Sorafenib.
- Si está tomando irinotecan o docetaxel, que también son medicamentos

Rev 02

2

anticancerígenos: Sorafenib puede incrementar los efectos y, en particular, los efectos adversos de estos medicamentos.

- Si está tomando neomicina u otros antibióticos: El efecto de Sorafenib 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 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) .En este caso su médico interrumpirá el tratamiento.
- Si tiene cáncer de tiroides: Su médico controlará las concentraciones sanguíneas de calcio y hormonas tiroideas.

Consulte con su médico, puede ser necesario efectuar un tratamiento de los mismos o su médico puede decidir modificar su dosis de **Sorafenib** o interrumpir completamente el tratamiento.

Niños y adolescentes

Todavía no se han realizado pruebas con **Sorafenib** a niños y adolescentes.

Toma de SONEFRAN con otros medicamentos

Algunos medicamentos influyen en Sorafenib o pueden verse afectados por el mismo. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquiera de los medicamentos referenciados en la siguiente lista o cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta:

- Rifampicina, neomicina u otros medicamentos utilizados para tratar infecciones (antibióticos)...
- Hierba de San Juan (*Hypericum 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 tratamientos contra el cáncer.
- Digoxina, un tratamiento para la insuficiencia cardíaca leve o moderada.

Embarazo y lactancia

Evite quedar embarazada durante el tratamiento con Sorafenib.

Si puede quedar embarazada, durante el tratamiento, utilice métodos anticonceptivos adecuados.

Si quedara embarazada durante el tratamiento con **Sorafenib** informe inmediatamente a su médico quién decidirá si debe continuar con el tratamiento.

Durante el tratamiento con Sorafenib no debe amamantar a su bebé ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo de su bebé.

Durante el tratamiento con Sorafenib debe tener especial cuidado:

Esta medicina puede pasar a los fluidos corporales (la orina, heces, vómito). Las personas que cuidan a los pacientes, deben usar guantes de goma mientras limpian fluidos corporales de los pacientes, manipulan basura o ropa contaminada, o cambian pañales. Lávese las manos antes y después de haberse quitado los guantes. Lave la ropa contaminada y la ropa de cama separada de las demás prendas.

Conducción y uso de máquinas

No hay indicios de que **Sorafenib** influya en la capacidad de conducir o de utilizar máquinas.

Efectos secundarios de sorafenib

Tensión arterial alta

Los pacientes deben chequear su presión arterial semanalmente para saber si es alta en las primeras 6 semanas de la terapia.

Síndrome del pie y de la mano

El síndrome o la reacción del pie y de la mano fue divulgado en estudios con el sorafenib. Esto puede comenzar como una comezón, adormecimiento, o sentimiento de agujillas leve o hinchazón en las manos y/o los pies, puede haber hinchazón dolorosa, rojez, ampollar, o caída de la piel.

Diarrea

Su médico le puede recomendar medicación para la diarrea.

Trate de comer alimentos bajos en fibra y suaves, tales como arroz blanco y pollo hervido o cocido al horno. Evite las frutas crudas, los vegetales, los panes y los cereales integrales, y las semillas.

Beba de 8 a 10 vasos de líquido sin alcohol al día para prevenir la deshidratación.

Náusea y/o vómito

La náusea y el vómito asociados con el sorafenib ocurren durante o poco después de la infusión. Hay muchas drogas eficaces que eliminarán, o disminuirán la severidad de la náusea y el vómito consulte con su médico.

Pérdida del cuero cabelludo y del pelo del cuerpo (alopecia)

Su pelo puede llegar a volverse fino, frágil o puede caerse del todo. Esto típicamente puede comenzar dos o tres semanas después del comienzo del tratamiento. Esta pérdida del pelo puede ser todo el pelo del cuerpo, incluyendo el pelo del pubis, axila, piernas, brazos, pestañas y pelos de la nariz.

El pelo generalmente comienza a crecer después que se termine el tratamiento.

Dolor de los músculos o de las coyunturas/dolores y dolor de cabeza

Consulte con su médico estrategias para relevar el dolor.

Disminución del apetito

Sorafenib puede afectar su apetito.

Disminución de los glóbulos blancos

Mientras que reciba el tratamiento, usted está en un riesgo más alto de desarrollar infecciones.

Debe lavarse las manos con frecuencia y evitar a las multitudes grandes o a personas que están enfermas (es decir, aquellas que tienen catarros).

Su médico prescribirá algunas medicaciones para prevenir infecciones particulares; pulmonía carinii neumocística (PCP) y herpes zoster.

Consulte inmediatamente con su médico si usted, dolor de garganta o resfriado, o una llaga que no se cura.

Posibles efectos adversos

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

Muy frecuentes:

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- diarrea
- náuseas
- sensación de debilidad o cansancio (*fatiga*)
- dolor (incluyendo dolores bucales, dolores abdominales, dolor de cabeza, dolores óseos, dolor tumoral)
- pérdida de cabello (*alopecia*)
- palmas y plantas de los pies enrojecidos o doloridos (*reacción cutánea mano – pie*)
- prurito o exantema
- vómitos
- hemorragias (incluido sangrado en cerebro, pared intestinal y vías respiratorias)
- hipertensión o aumentos de la presión arterial (*hipertensión*)
- infecciones
- falta de apetito (*anorexia*)
- estreñimiento

- dolores articulares (*artralgias*)
- fiebre
- pérdida de peso
- piel seca

Frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- enfermedad tipo gripal
- indigestión (*dispepsia*)
- dificultades para tragar (*disfagia*)
- boca inflamada o seca, dolor en la lengua (*estomatitis e inflamación de la mucosa*)
- niveles bajos de calcio en la sangre (*hipocalcemia*)
- niveles bajos de potasio en la sangre (*hipopotasemia*) dolores musculares (*mialgias*)
- alteraciones de la sensibilidad en dedos de manos y pies, inclusive hormigueo o adormecimiento (*neuropatía sensorial periférica*)
- depresión
- problemas de erección (*impotencia*)
- alteración de la voz (*disfonía*)
- acné
- piel inflamada, seca o escamosa, que se descama (*dermatitis, descamación de la piel*)
- insuficiencia cardíaca
- ataque cardíaco (*infarto de miocardio*) o dolor torácico
- acúfenos (pitidos en los oídos).
- Insuficiencia renal
- niveles anormalmente altos de proteína en la orina (*proteinuria*)
- debilidad general o pérdida de fuerza (*astenia*)
- disminución del número de glóbulos blancos (*leucopenia y neutropenia*)
- disminución del número de glóbulos rojos (*anemia*)
- número bajo de plaquetas en la sangre (*trombocitopenia*)
- inflamación de los folículos pilosos (*foliculitis*)
- glándula tiroides hipoactiva (*hipotiroidismo*)
- niveles bajos de sodio en la sangre (*hiponatremia*)
- distorsión del sentido del gusto (*disgeusia*)
- enrojecimiento de la cara y a menudo de otras zonas de la piel (*rubor*)
- secreción nasal (*rinorrea*)
- pirosis (*enfermedad de reflujo gastroesofágico*)
- cáncer de piel (*queratoacantoma/cáncer de células escamosas de la piel*)
- engrosamiento de la capa externa de la piel (*hiperqueratosis*)
- contracciones repentinas e involuntarias de un músculo (*espasmos musculares*)

Poco frecuentes:

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes.

- gastritis (*inflamación de la pared gástrica*)
- 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).
- deshidratación
- aumento de las mamas (*ginecomastia*)
- dificultad para respirar (*enfermedad pulmonar*)
- eccema
- hiperactividad de la glándula tiroides (*hipertiroidismo*)
- 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*)
- reacción alérgica grave repentina (*reacción anafiláctica*)

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 (*ictericia*) (*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*)

Frecuencia no conocida: La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- función cerebral dañada que puede estar asociada con, por ejemplo somnolencia, cambios de comportamiento o confusión (encefalopatía).

Como conservar este medicamento

Mantener en su envase original .Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C.

Presentación:

Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos (4 blísteres por 28 comprimidos recubiertos).

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”**

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.
Lynch 3461/63, CABA
Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico

Elaboradores:

LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63, CABA, CP: 1437
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,
BUENOS AIRES, CP: 1870

Acondicionamiento primario:

LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63, CABA, CP: 1437
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,
BUENOS AIRES

Acondicionamiento secundario:

QUALITY PHARMA S.A., GRAL. VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO,
BUENOS AIRES, CP: 1754
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,
BUENOS AIRES

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente 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”**

Fecha última revisión...../...../.....

Rev 02



GUERRERO MEDINA Marcelo
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.
30-66172859-7



PAPICCIO Cinthia-Natali
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Laboratorio LKM S.A.
30-66172859-7

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Proyecto de prospecto para prescribir

SONEFRAN

SORAFENIB (COMO TOSILATO) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Via oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido recubierto contiene:

Sorafenib (como Tosilato 274,0 mg)	200,00 mg
Celulosa Microcristalina PH101	16,70 mg
Croscarmelosa Sódica	27,20 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	17,00 mg
Laurilsulfato de Sodio	3,40 mg
Estearato de Magnesio	1,70 mg
Alcohol Polivinílico*	3,60 mg
Dióxido de Titanio *	2,25 mg
Polietilenglicol *	1,80 mg
Talco *	1,35 mg
Oxido de Hierro Rojo CI 77491	1,00 mg

* Componentes de OPADRY HP II 85F28751

Acción terapéutica

Antineoplásicos.

Indicaciones

Carcinoma hepatocelular

SONEFRAN está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Carcinoma de células renales

SONEFRAN 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

SONEFRAN 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.

Acción farmacológica

Código ATC: L01XE05 .Otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteinquinasa.

Propiedades farmacocinéticas

V03

Página 1

Absorción y distribución

Según estudios clínicos publicados 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 de la administración oral, sorafenib alcanza picos plasmáticos en aproximadamente 3 horas. Con una comida rica en grasas, la absorción de sorafenib se reduce en un 30 %, en comparación con la administración en ayunas.

La C_{max} media y el AUC aumentan por debajo de un incremento proporcional, cuando la dosis supera los 400 mg administrados dos veces al día. La unión *in vitro* de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas es del 99,5 %.

La dosificación múltiple de 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.

Las concentraciones en estado estacionario de sorafenib administrado en dosis de 400 mg dos veces al día se evaluaron en pacientes con CDT, CCR y CH. La concentración media más alta se observó en los pacientes con CDT (aproximadamente el doble de la observada en los pacientes con CCR y CH), aunque la variabilidad fue alta para todos los tipos de tumor. Se desconoce el motivo de la concentración aumentada en los pacientes con CDT.

Biotransformación y eliminación

Según revisión bibliográfica 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. Los conjugados de sorafenib pueden ser escindidos en el tracto gastrointestinal por la actividad de las glucuronidasas bacterianas, permitiendo la reabsorción del principio activo no conjugado. La coadministración de neomicina ha demostrado que interfiere con este proceso, disminuyendo la biodisponibilidad media de sorafenib en un 54%.

Sorafenib supone alrededor del 70 - 85 % de los analitos circulantes en plasma en estado estacionario. Se han identificado 8 metabolitos de sorafenib, de los cuales cinco se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, la N-óxido piridina, demuestra una potencia *in vitro* similar a la del sorafenib y supone alrededor del 9 - 16 % de los analitos circulantes en estado estacionario.

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación de solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77 % de la dosis por heces y el 19 % por orina como metabolitos glucuronizados. La proporción de sorafenib inalterado supuso un 51 % de la dosis y se pudo observar en heces, pero no en orina, indicando que la excreción biliar del principio activo inalterado puede contribuir a la eliminación de sorafenib.

Farmacocinética en poblaciones especiales

De acuerdo con la bibliografía los análisis de los datos demográficos sugieren que no existe una relación entre farmacocinética y edad (hasta 65 años), sexo o peso corporal.

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de sorafenib en pacientes pediátricos.

Raza

No hay diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética entre sujetos caucásicos y asiáticos.

Insuficiencia renal

Según estudios clínicos publicados de Fase I, la exposición en estado estacionario al sorafenib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en comparación con las exposiciones en pacientes con una función renal normal.

En un ensayo de farmacología clínica (dosis única de 400 mg de sorafenib), no se observó una relación entre la exposición a sorafenib y la función renal en pacientes con la función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes que requieren diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) e insuficiencia hepática con Child-Pugh A o B (leve a moderada), los valores de exposición fueron comparables y se situaron dentro del rango de exposición observado en pacientes sin alteraciones hepáticas. La farmacocinética (PK) de sorafenib en pacientes no HCC Child-Pugh A y B fue similar a la PK en voluntarios sanos. 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.

Posología y forma de administración

El tratamiento con SONEFRAN debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada de SONEFRAN en adultos es de 400 mg de sorafenib (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg).

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 durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CH) y el carcinoma de células renales (CCR) avanzado, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg de sorafenib una vez al día.

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.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Sorafenib en niños ni adolescentes 18 años.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o grave.

No se dispone de datos en pacientes que requieran diálisis.

Se recomienda la monitorización del equilibrio de líquidos y electrolitos en pacientes con riesgo de insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh A o B (leve a moderado). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh 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.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del comprimido recubierto.

Advertencias

Toxicidades dermatológicas

Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes de sorafenib son la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT (*Common Toxicity Criteria* – Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con 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

Según revisión bibliográfica: 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.

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 considerar la interrupción permanente de sorafenib.

Isquemia cardíaca y/o infarto

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (estudio 1, ver sección 5.1), la incidencia de acontecimientos de isquemia cardíaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con sorafenib (4,9 %) 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 cardíaca / 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 cardíaca y/o infarto.

Prolongación del intervalo QT

Según revisión bibliográfica: Se ha demostrado que sorafenib produce una prolongación del intervalo QT/QTc, que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Usar sorafenib con precaución en pacientes que han, o pueden desarrollar una prolongación del QT, 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).

Perforación gastrointestinal

La perforación gastrointestinal es un efecto poco frecuente y se ha notificado en menos del 1% de los pacientes que tomaban sorafenib. En algunos casos este efecto no se asoció a un tumor intraabdominal aparente. La terapia con sorafenib debe interrumpirse.

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 warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos clínicos.

Complicaciones de la cicatrización 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

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. 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 (95% IC 1,19; 2,74) y para los pacientes tratados con sorafenib y una combinación de gemcitabina y cisplatino el HR fue de 1,22 (95% IC 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.

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.

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 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.

Supresión de la TSH en el CDT

Cuando se use sorafenib en los pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones de TSH.

Precauciones

Embarazo:

Según la bibliografía no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas administradas con sorafenib. Los estudios publicados en animales han demostrado toxicidad en la reproducción, incluyendo malformaciones. Estudios en ratas publicados por el innovador demostraron que sorafenib y sus metabolitos cruzan la placenta inhibiendo la angiogénesis en el feto. Con base a los mecanismos propuestos de inhibición de multiquinasas y a los múltiples efectos adversos observados en animales a niveles de exposición significativamente por debajo de la dosis clínica, se deberá asumir que Sorafenib causa daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Durante el tratamiento con Sorafenib las mujeres en edad fértil deberán evitar embarazarse. Asimismo, el médico deberá advertir a las mujeres sobre los posibles riesgos para el feto, entre los que se incluyen malformaciones graves (teratogenicidad), falta de crecimiento y muerte fetal (embriotoxicidad).

Sorafenib no debe ser usado durante el embarazo. El médico sólo debe considerar su uso cuando los beneficios potenciales justifiquen el riesgo para el feto.

Mujeres en edad fértil: sorafenib es teratogénico y embriotóxico en animales. Se deberá asegurar la adecuada contracepción durante el tratamiento con Sorafenib y, por lo menos, 2 semanas después de completar el tratamiento.

Lactancia: se desconoce si sorafenib es excretado en la leche humana. En animales, sorafenib y/o sus metabolitos fueron excretados en la leche materna, según estudios publicados. Considerando que varios fármacos son excretados en la leche materna y debido a que los efectos de sorafenib en los lactantes no han sido estudiados, se deberá discontinuar la lactancia materna durante el tratamiento con sorafenib.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inductores de enzimas metabólicas

De acuerdo con la bibliografía la administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37 % en el AUC de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, *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 farmacocinéticas clínicas de sorafenib con inhibidores de CYP3A4.

Sustratos de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9

Según estudios clínicos publicados Sorafenib inhibió CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro* con potencia similar. Sin embargo, en ensayos clínicos farmacocinéticos, la administración concomitante de sorafenib 400 mg dos veces al día con ciclofosfamida, sustrato de CYP2B6, o paclitaxel, sustrato de CYP2C8, no resultó en una inhibición clínicamente significativa. Estos datos sugieren que sorafenib a dosis recomendada de 400 mg dos veces al día podría no ser un inhibidor *in vivo* de CYP2B6 o CYP2C8.

Adicionalmente, el tratamiento concomitante de sorafenib y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TP-INR medio, en comparación con el placebo.

Por lo tanto, podría esperarse un riesgo bajo de inhibición clínicamente significativa *in vivo* de CYP2C9 por sorafenib. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona.

Sustratos de CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19

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 estas enzimas.

Sustratos de P-gp

Sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-glicoproteína (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de P-gp como la digoxina no puede descartarse en un tratamiento concomitante con sorafenib.

Combinación con otros agentes antineoplásicos

Según revisión bibliográfica sorafenib administrado 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

Según la bibliografía: La administración de paclitaxel (225 mg/m²) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (\leq 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 vio 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). Se desconoce el significado clínico de los incrementos de la exposición de sorafenib y paclitaxel, tras la coadministración con sorafenib sin una interrupción de dosis.

Capecitabina

Según estudios clínicos publicados 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) dio 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.

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, resultando en una disminución de la exposición a sorafenib.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No debe utilizarse sorafenib 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.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si sorafenib se excreta en la leche materna. Como sorafenib puede tener efectos perjudiciales en el crecimiento y desarrollo del niño, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con sorafenib.

Fertilidad

Los resultados de estudios realizados en animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina, según estudios clínicos publicados.

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, 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 ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización

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	deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Depresión			
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía sensorial periférica disgeusia	Leucoencefalopatía posterior reversible*		encefalopatía*
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	Hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	Crisis hipertensivas*		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinorrea disfonía	Acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc)		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea náuseas vómitos estreñimiento <input type="checkbox"/>	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 *	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Piel seca exantema alopecia reacción cutánea mano-pie** eritema prurito <input type="checkbox"/>	Queratocantoma / 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 leucocitoclástica 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		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
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 complementarias	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.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos

Insuficiencia cardíaca congestiva: En ensayos clínicos, la insuficiencia cardíaca congestiva fue notificada como un acontecimiento adverso en 1,9% de los pacientes tratados con sorafenib. Los acontecimientos adversos como insuficiencia cardíaca congestiva se notificaron en 1.7% de los pacientes tratados con sorafenib.

Información adicional sobre poblaciones especiales En ensayos clínicos, ciertas reacciones adversas a medicamentos, como la reacción cutánea mano-pie, la diarrea, la alopecia, la pérdida de peso, la hipertensión, la hipocalcemia y el queratoacantoma/cáncer de células escamosas de la piel aparecieron con una frecuencia notablemente mayor en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que en los pacientes de los estudios sobre carcinoma de células renales o hepatocelular.

Alteraciones en pacientes con Carcinoma Hepatocelular y Carcinoma de células renales

Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. Se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 ó 4 en pacientes del grupo con sorafenib. Se notificaron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 ó 4.

La hipofosfatemia fue un hallazgo muy frecuente, que se pudo observar en el 45 % y 35 % en estudios donde se trató a pacientes con sorafenib. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al sorafenib.

El 5 % presentaron alteraciones en los resultados del laboratorio de CTCAE de grado 3 ó 4 incluyendo linfopenia y neutropenia.

Se notificaron casos de hipocalcemia, la mayoría fueron de bajo grado (CTCAE de grados 1 y 2). Se desconoce la etiología de la hipocalcemia asociada a sorafenib.

En dicho estudio se observó disminución del potasio en los pacientes tratados con sorafenib. La mayoría de los informes de hipopotasemia fueron de bajo grado (CTCAE de grado 1).

Alteraciones en las pruebas de laboratorio en pacientes con CDT

La hipocalcemia fue notificada en el 35,7% de los pacientes tratados con sorafenib, La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de bajo grado. Se produjo una hipocalcemia CTCAE de grado 3 en el 6,8% y una hipocalcemia CTCAE de grado 4 en el 3,4% de los pacientes tratados con sorafenib.

Propiedades farmacodinámicas

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que ha demostrado poseer propiedades tanto antiproliferativas como antiangiogénicas in vitro e in vivo.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral in vitro. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β). Las RAF quinastas son quinastas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio de farmacología clínica se observó que el QTcB se prolongó 4 ± 19 mseg y QTcF 9 ± 18 mseg, en comparación con el placebo en estado basal.

Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad se observaron degeneraciones y regeneraciones en diferentes órganos. Se observaron efectos sobre huesos y dientes. Los cambios consistieron en un engrosamiento irregular de la placa de crecimiento femoral, hipocelularidad de la médula ósea adyacente a la placa de crecimiento alterada y alteraciones en la composición de la dentina.

No se ha estudiado el efecto de sorafenib en animales para evaluar la fertilidad. Sin embargo, cabe esperar un efecto adverso en la fertilidad masculina y femenina, porque hubo estudios en animales que han demostrado cambios en los órganos reproductores masculinos y femeninos. Los cambios típicos consistieron en signos de degeneración y retardo en testículos, epidídimos, próstata y vesículas seminales de las ratas. Las ratas hembra mostraron necrosis central del cuerpo lúteo e interrupción del desarrollo folicular de los ovarios. Los perros mostraron degeneración tubular en los testículos y oligospermia.

En estudios se observó que Sorafenib es embriotóxico y teratogénico cuando se administra a ratas y conejos a exposiciones inferiores a la exposición clínica. Los efectos observados incluyeron reducciones de los pesos corporales maternos y fetales, un aumento del número de reabsorciones fetales y un aumento del número de malformaciones externas y viscerales

SOBREDOSIFICACIÓN

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada. En caso de sospecha de sobredosis, debe instaurarse un tratamiento de soporte.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654/6648/ 4658-7777.

Consejos para informar al paciente

Isquemia cardíaca; miocardio

Se ha informado isquemia cardíaca y / o infarto durante el tratamiento con Sorafenib, se debe hablar con los pacientes para que informen inmediatamente cualquier episodio de dolor en el pecho otros o síntomas de isquemia cardíaca

Sangrado

Informar a los pacientes que Sorafenib puede aumentar el riesgo de sangrado y que deben concurrir a su médico ante cualquier episodio de sangrado.

Se han reportado en algunos pacientes que toman warfarina durante el tratamiento con Sorafenib aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR). Informar a los pacientes que su INR debe vigilarse con regularidad.

Hipertensión

Informar a los pacientes que durante el tratamiento con Sorafenib puede haber un aumento de la presión, especialmente durante las primeras seis semanas de la terapia y que la presión arterial debe ser monitoreada con regularidad durante el tratamiento.

Reacciones de la piel

Aconsejar a los pacientes de la posible aparición de una reacción cutánea mano-pie durante el tratamiento con Sorafenib.

Perforación gastrointestinal

Informar a los pacientes que se han reportado casos de perforación intestinal en los pacientes que toman Sorafenib.

Complicaciones en la cicatrización

Informar a los pacientes que se recomienda la interrupción temporal de Sorafenib en pacientes que deben recibir procedimientos quirúrgicos mayores.

Prolongación del intervalo QT

Informar a los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT que puede empeorar la condición en los pacientes que toman Sorafenib.

Hepatitis

Informar a los pacientes que Sorafenib puede causar hepatitis. Aconsejar a los pacientes que se debe monitorear con regularidad la función hepática durante el tratamiento.

Defectos de nacimiento y muerte fetal

Informar a los pacientes que Sorafenib puede causar defectos de nacimiento o la muerte fetal.

Aconsejar a los pacientes masculinos y femeninos a utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Sorafenib, y durante al menos dos semanas después de interrumpir el tratamiento.

Informar a los pacientes femeninos que deben concurrir a su médico si quedan embarazadas mientras está en tratamiento con Sorafenib.

Lactancia

Asesorar a las madres que no deben amamantar durante el tratamiento con sorafenib.

Dosis olvidadas

Informar a los pacientes que si olvidan tomar una dosis de Sorafenib, la siguiente dosis debe tomarse en el tiempo programado, y no duplicar la dosis.

Informar a los pacientes que si se toman demasiado Sorafenib deben concurrir inmediatamente a su medico

Conservación

Mantener en su envase original .Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

Presentación:

Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos (4 blísteres por 28 comprimidos recubiertos).

**“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica
y no puede repetirse sin una nueva receta médica”**

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas.”**

**ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA APROBADO BAJO UN PLAN DE GESTION DE
RIESGOS PARA MONITOREAR EL USO SEGURO**

**USTED PUEDE NOTIFICAR LOS EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS
AL USO DE SONEFRAN®**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:.....**

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone– Farmacéutico

Elaboradores:

LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63, CABA, CP: 1437

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,

BUENOS AIRES, CP: 1870

Acondicionamiento primario:
LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63, CABA, CP: 1437
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,
BUENOS AIRES

Acondicionamiento secundario:
QUALITY PHARMA S.A., GRAL. VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO,
BUENOS AIRES, CP: 1754
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,
BUENOS AIRES

Fecha última revisión.....



firma
Guerrero Medina

V03

GUERRERO MEDINA Marcelo
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.
30-66172859-7

Página 15 de 15

firma
Papiccio Cinthia

PAPICCIO Cinthia-Natali
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Laboratorio LKM S.A.
30-66172859-7

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 15

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

PROYECTO DE RÓTULO

SONEFRAN

SORAFENIB (COMO TOSILATO) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Lote N°:

Vencimiento:



firma
Digital

GUERRERO MEDINA Marcelo
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.
30-66172859-7

anmat
firma
Digital

PAPICCIO Cinthia Natali
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Laboratorio LKM S.A.
30-66172859-7

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

SONEFran
SORAFENIB (COMO TOSILATO) 200 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

LOTE N°

Vencimiento

Cada comprimido contiene:

Sorafenib (como Tosilato).....200,00 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina PH101, Croscarmelosa Sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15,
Laurilsulfato de Sodio, Estearato de Magnesio, Oxido de Hierro Rojo CI 77491, Alcohol
Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto

Mantener en su envase original .Conservar a temperatura ambiente entre 15° y 30 °C.

Contenido: 112 comprimidos recubiertos (4 blísteres por 28 comprimidos recubiertos).

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica

y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Dirección Técnica: Dr. Eduardo Bruzzone- Farmacéutico

Elaboradores:

LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63, CABA, CP: 1437
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,
BUENOS AIRES, CP: 1870

Acondicionamiento primario:

LABORATORIO LKM S.A., LYNCH 3461/63, CABA, CP: 1437
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,
BUENOS AIRES

Acondicionamiento secundario:

QUALITY PHARMA S.A., GRAL. VILLEGAS 1320/1510, SAN JUSTO,
BUENOS AIRES, CP: 1754
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., LAPRIDA 43, AVELLANEDA,
BUENOS AIRES

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma
Digital

GUERRERO MEDINA Marcelo
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.
30-66172859-7



firma
Digital

PAPICCIO Cinthia Natali
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Laboratorio LKM S.A.
30-66172859-7

22 de diciembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 13709

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58233

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000099-16-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

No Corresponde



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

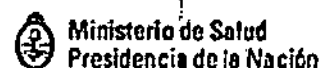
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2491

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



Buenos Aires, 20 DE DICIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 13709

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58233

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 LKM S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7026

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SONEFRAN

Nombre Genérico (IFA/s): SORAFENIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161.
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 16,7 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 27,2 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA E15 17 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 3,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,7 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,25 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,8 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,35 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 1 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC CRISTAL/PVDC

Contenido por envase primario: BLÍSTER POR 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLÍSTERES POR 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

Presentaciones: 112

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL .CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 Y 30 °C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

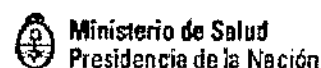
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE05

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma hepatocelular: SONEFRAN está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Carcinoma de células renales: SONEFRAN 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: SONEFRAN 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.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO LKM S.A.	7977/15	LYNCH 3461/63	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	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.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO LKM S.A.	7977/15	LYNCH 3461/63	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

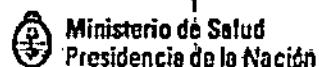
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Beigrano 2480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
QUALITY PHARMA S.A.	1943/16	GRAL. VILLEGAS 1320/1510	SAN JUSTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000099-16-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA