



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12753-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 18 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-2000-000209-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000209-17-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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).

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:**

**ARTÍCULO 1°.-** Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 FACERA y nombre/s genérico/s SORAFENIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. .

**ARTÍCULO 2°.-**Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 06/11/2017 16:30:35, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 06/11/2017 16:30:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 24/08/2017 09:31:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 24/08/2017 09:31:58 .

**ARTÍCULO 3°.-** 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 4°.-** Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

**ARTÍCULO 5°.-** Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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 - 06/11/2017 16:30:35 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° 1-0047-2000-000209-17-4**

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2017.12.18 16:54:32 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Carlos Alberto Chiale**  
**Administrador**  
**Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología**  
**Médica**



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**Lea esta guía de FACERA® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es FACERA® y para qué se utiliza?**

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

**FACERA®** también se utiliza en el tratamiento de cáncer renal en estadio avanzado (*carcinoma de células renales avanzado*) cuando el tratamiento estándar no ha sido eficaz para frenar su enfermedad o es considerado inapropiado.

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

**FACERA®** 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.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar FACERA®?**

**No utilice FACERA®:**

- Si es alérgico (hipersensible) a Sorafenib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver *Ítem 7*).

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a utilizar **FACERA®**.

**Tenga especial cuidado con FACERA®**

- Si experimenta problemas cutáneos. **FACERA®** puede dar lugar a exantemas y reacciones cutáneas, en especial en manos y pies. En algunos casos su médico podría indicarle un tratamiento para esas afecciones, y/ o puede interrumpir transitoria o completamente el tratamiento con **FACERA®**.
- Si padece hipertensión arterial. **FACERA®** puede aumentar la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial y en caso de ser necesario podría administrarle un medicamento para tratar la presión alta.



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

- Si padece problemas hemorrágicos o está tomando warfarina o fenprocumona. El tratamiento con **FACERA®** 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 en la conducción cardíaca ("prolongación del intervalo QT").
- Si va a someterse a una intervención quirúrgica o si ha sido sometido recientemente a cirugía. **FACERA®** puede influir en la cicatrización de la herida. Normalmente, debe interrumpir su tratamiento con **FACERA®** si va a someterse a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo volver a reiniciar el tratamiento con **FACERA®**.
- Si está tomando irinotecan o docetaxel, que también son medicamentos anticancerígenos. **FACERA®** puede incrementar los efectos y, en particular, los efectos adversos de estos medicamentos.
- Si está tomando neomicina u otros antibióticos. El efecto de **FACERA®** 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. **FACERA®** 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, si alguna de estas situaciones la afecta a usted. Puede ser necesario efectuar un tratamiento de los mismos, o su médico puede decidir que debe modificar la dosis de **FACERA®**, o interrumpir completamente el tratamiento.

#### Niños y adolescentes

Todavía no se han realizado pruebas con **FACERA®** en niños y adolescentes.

#### Toma de **FACERA®** con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente, o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos con receta y los medicamentos a base de plantas. Esto se debe a que **FACERA®** puede afectar a la forma de actuar de otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar a la forma de actuar de **FACERA®**.

Informe a su médico antes de empezar a tomar **FACERA®** si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- 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, carbamazepina 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.



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

- 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 FACERA®.** Si puede quedar embarazada, utilice métodos anticonceptivos adecuados. Si queda embarazada mientras toma **FACERA®**, informe inmediatamente a su médico quién decidirá si debe continuar con el tratamiento.

**Lactancia**

**Durante el tratamiento con FACERA® no debe amamantar a su bebé** ya que este medicamento puede interferir con el crecimiento y desarrollo del niño.

**Conducción y uso de máquinas**

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

**3. ¿Cómo utilizar FACERA®?**

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

La dosis recomendada de **FACERA®** 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 **FACERA®** 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 **FACERA®**. Si tiene intención de comer una comida rica en grasas, debe tomar los comprimidos de **FACERA®** al menos 1 hora antes o 2 horas después de la misma.

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

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

**Si toma más FACERA® del que debe**

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

**Si olvidó tomar FACERA®**

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 tomando la medicación normalmente. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

**4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de FACERA®?**

Al igual que todos los medicamentos **FACERA®** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Este medicamento puede también afectar algunos resultados de exámenes de laboratorio.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a 1 de cada 10 personas o más):



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

- 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)
- Comezón (prurito) o erupción cutánea (exantema)
- Vómitos
- Hemorragias (incluido sangrado en cerebro, intestino y vías respiratorias)
- Aumentos de la presión arterial (hipertensión arterial)
- Infecciones
- Falta de apetito (anorexia)
- Constipación
- Dolores articulares (artralgias)
- Fiebre
- Pérdida de peso
- Piel seca

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 personas)

- Enfermedad tipo gripal
- Indigestión (dispepsia)
- Dificultades para tragar (disfagia)
- Boca inflamada o seca, dolor en la lengua (estomatitis, glosodinia)
- 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 (zumbido 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)
- Disminución del número plaquetas en la sangre (trombocitopenia)
- Inflamación de los folículos pilosos (foliculitis)
- Actividad de la glándula tiroides disminuida (hipotiroidismo)
- Niveles bajos de sodio en la sangre (hiponatremia)



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

- Alteración del sentido del gusto (disgeusia)
- Enrojecimiento de la cara y a menudo de otras zonas de la piel (rubor)
- Secreción nasal (rinorrea)
- Sensación de ácido en el estómago (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)

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a menos de 1 de cada 100 personas):**

- Inflamación del estómago (gastritis)
- Dolor abdominal provocado por pancreatitis, inflamación de la vesícula biliar y/o los conductos biliares.
- Coloración amarillenta en piel u ojos (ictericia) causados por niveles elevados de pigmentos biliares (hiperbilirrubinemia)
- Reacciones de tipo alérgico (inclusive reacciones cutáneas y ronchas)
- Deshidratación
- Aumento del tamaño de las glándulas mamarias (ginecomastia)
- Inflamación pulmonar asociada a tos, dificultad para respirar y cansancio (enfermedad pulmonar intersticial)
- Eccema
- Actividad de la glándula tiroides aumentada (hipertiroidismo)
- Lesiones cutáneas concéntricas múltiples (eritema multiforme)
- Elevación abrupta de la presión arterial que podría causar complicaciones de no recibir tratamiento (crisis hipertensiva)
- Perforación en la pared del intestino (perforación gastrointestinal)
- Inflamación reversible de parte del cerebro, que se asocia a dolor de cabeza, disminución del nivel de consciencia, convulsiones y alteraciones visuales incluyendo pérdida de la visión (leucoencefalopatía posterior reversible)
- Reacción alérgica grave repentina (reacción anafiláctica)

**Efectos adversos raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 1000 personas):**

- Reacción alérgica con hinchazón de labios, lengua, párpados que puede causar dificultad para respirar o tragar (angioedema)
- Alteraciones en la conducción eléctrica cardíaca (prolongación QT)
- Inflamación del hígado que puede asociarse a náuseas, vómitos, dolor abdominal y coloración amarilla de la piel (ictericia) (hepatitis inducida por fármacos)
- 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 generalizadas en la piel y/o mucosas que puede incluir ampollas, desprendimiento extenso de la piel, fiebre e inflamación del hígado (Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica)
- Destrucción muscular anormal que puede conducir a problemas renales (rabdomiólisis)
- Daño en los riñones asociado a pérdida de grandes cantidades de proteína (síndrome nefrótico)
- Inflamación de los vasos sanguíneos de la piel que puede causar erupción (vasculitis leucocitoclástica).



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

- Alteraciones en la función cerebral que puede asociarse con somnolencia, cambios de comportamiento o confusión (encefalopatía).

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en esta guía.

**5. Sobredosificación con FACERA®**

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Sorafenib. En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Sorafenib e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**6. Conservación de FACERA®**

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25°C.

**7. Información adicional de FACERA®**

**Composición de FACERA®**

- El principio activo es Sorafenib (como tosilato)
- Los demás componentes son: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Polivinilpirrolidona, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio y Opadry II Beige (Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro rojo y Óxido de hierro amarillo).

**Presentación de FACERA®**

**FACERA®/ SORAFENIB 200 mg:** Envases conteniendo 112, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones exclusivamente de uso hospitalario.

***Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar) o 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***



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

*Estamos para ayudarlo en su tratamiento*

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: [www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Elaborado en:** Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.



*firma digital*

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113





**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

La  $C_{m\acute{a}x}$  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**

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 de 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.

#### **Poblaciones especiales**

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

##### *Población pediátrica*

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

##### *Raza*

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

##### *Insuficiencia renal*

En cuatro ensayos clínicos 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 (CH) 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 Child-Pugh A y B sin CH fue similar a la PK en voluntarios sanos. No hay datos de pacientes con



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

insuficiencia hepática Child-Pugh C (grave). Sorafenib se elimina principalmente por vía hepática y la exposición podría estar incrementada en esta población de pacientes.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

#### **Posología**

La dosis recomendada de **FACERA®** 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 dosis**

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 **FACERA®** 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, **FACERA®** 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 **FACERA®**.

#### **Poblaciones especiales**

##### *Población pediátrica*

No se han establecido la seguridad y eficacia de **FACERA®** en niños ni adolescentes < 18 años. No se dispone de datos.

##### *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 el monitoreo del equilibrio hídrico 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).

#### **Modo 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 ingerir una comida rica en grasas, deben tomarse los comprimidos de Sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de esos alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

## **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 arterial**

En los pacientes tratados con Sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Habitualmente la hipertensión arterial 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 en caso necesario tratarse según las prácticas médicas habituales. En caso de hipertensión arterial 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 y/ o infarto cardíaco**

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia/ infarto cardíaco durante el tratamiento en el grupo con Sorafenib (4,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%). En otro estudio, la incidencia de acontecimientos de isquemia/ infarto cardíaco 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 desarrollen isquemia y/o infarto cardíaco.

### **Prolongación del intervalo QT**

Se ha demostrado que Sorafenib produce una prolongación del intervalo QT/QTc, que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Se debe usar Sorafenib con precaución en pacientes que hayan o puedan 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 fármacos 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 un monitoreo periódico 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.

### **Coadministración de warfarina**

En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con Sorafenib, se han descrito eventos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Índice Internacional Normalizado (RIN). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, el RIN y la aparición de episodios hemorrágicos clínicos.



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

### **Complicaciones en la cicatrización de heridas**

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda la interrupción transitoria del tratamiento con Sorafenib. Se dispone de 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 reinstaurar el tratamiento con Sorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida.

### **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 reacciones adversas que podrían estar relacionadas con Sorafenib puede precisar una interrupción transitoria del tratamiento o una reducción de la dosis. En un ensayo, se interrumpió la administración en el 37% de los sujetos y se redujo la dosis ya en el ciclo 1 de tratamiento con Sorafenib en el 35%.

Las reducciones de la dosis tuvieron un éxito solamente parcial en el alivio de las reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda realizar evaluaciones repetidas del beneficio y del 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 un estrecho monitoreo de las concentraciones sanguíneas de calcio. En los ensayos clínicos, la hipocalcemia fue más frecuente y más grave en los pacientes con CDT, especialmente con antecedentes de hipoparatiroidismo, que en los pacientes con Carcinoma de Células Renales o Carcinoma 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***

En un ensayo se observaron aumentos de las concentraciones de TSH por encima de 0,5 mU/l en los pacientes tratados con Sorafenib. Cuando se use Sorafenib en los pacientes con CDT, se recomienda realizar un estrecho monitoreo de las concentraciones de TSH.

#### **Carcinoma de Células Renales**

Pacientes de alto riesgo, según el grupo de pronóstico del MSKCC, no fueron incluidos en el ensayo clínico Fase III en CCR, y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado.

## **PRECAUCIONES**

### **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 podría incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### **Pacientes de edad avanzada**

Se han notificado casos de insuficiencia renal. Debe considerarse el monitoreo de la función renal.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

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

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

***Inductores de enzimas metabólicas***

La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de Sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37% en el AUC de Sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, *Hipericum perforatum* también conocido como Hierba de San Juan, fenitoina, carbamazepina, 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***

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 tiempo de protrombina - RIN 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 RIN 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 estas isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre Sorafenib y los sustratos de estas enzimas.

***Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9***

*In vitro*, Sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocida.

***Estudios in vitro de la inducción de la enzima CYP***

Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con Sorafenib, indicando que es improbable que Sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4.

***Sustratos de P-gp***



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

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

**Combinación con otros agentes antineoplásicos**

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

**Paclitaxel/carboplatino**

La administración de paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>) y carboplatino (AUC=6) con Sorafenib (< 400 mg dos veces al día), administrados con una interrupción de 3 días de la dosis de Sorafenib (el día de la administración de paclitaxel/carboplatino y dos días antes), no produjo un efecto significativo en la farmacocinética de paclitaxel.

La coadministración de paclitaxel (225 mg/m<sup>2</sup>, 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). El significado clínico de los incrementos de la exposición de Sorafenib y paclitaxel, tras la coadministración con Sorafenib sin una interrupción de dosis, es desconocida.

**Capecitabina**

La coadministración de capecitabina (750-1050 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, Días 1-14 cada 21 días) y Sorafenib (200 o 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.

**Doxorubicina/ Irinotecan**

El tratamiento concomitante con Sorafenib dio lugar a un incremento del 21% en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67 - 120% del AUC de SN-38 y un incremento del 26- 42% del AUC de irinotecan. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos.

**Docetaxel**

Al administrar docetaxel (75 o 100 mg/m<sup>2</sup> administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con Sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36- 80% del AUC de docetaxel y un aumento del 16-32% de la C<sub>máx</sub> de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar Sorafenib conjuntamente con docetaxel.

**Combinación con otros agentes**

**Neomicina**

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



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

No hay datos sobre el uso de Sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluyendo malformaciones. En ratas, se demostró que Sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que Sorafenib provoque efectos perjudiciales en el feto. 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. En animales se elimina Sorafenib y/ o sus metabolitos a través de la leche. 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.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No hay indicios de que Sorafenib tenga influencia sobre la capacidad para conducir o manipular máquinas.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron cambios (degeneraciones y regeneraciones) en diferentes órganos con exposiciones inferiores a la exposición clínica prevista (a partir de comparaciones de AUC).

Tras la administración de dosis repetidas a perros jóvenes y en crecimiento, se observaron efectos sobre huesos y dientes, con exposiciones inferiores a la exposición clínica. Los cambios consistieron en un engrosamiento irregular de la placa de crecimiento femoral, hipocelularidad de la médula ósea adyacente a la placa de crecimiento alterada y alteraciones en la composición de la dentina. En perros adultos no se indujeron efectos similares.

Se realizó un programa estándar de estudios de genotoxicidad y se obtuvieron resultados positivos en forma de un incremento de aberraciones cromosómicas estructurales en un ensayo en células mamíferas *in vitro* (ovario de hámster chino) en cuanto a la clastogenicidad en presencia de activación metabólica. Sorafenib no fue genotóxico en la prueba de Ames ni tampoco en un ensayo del micronúcleo murínico *in vivo*. Un producto intermedio del proceso de fabricación que también se encuentra en el principio activo final (< 0,15%) dio positivo en cuanto a mutagénesis en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames). Además, el lote de Sorafenib examinado en la serie estándar de genotoxicidad incluyó un 0,34% de PAPE.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Sorafenib.

No se han realizado estudios específicos con Sorafenib en animales para evaluar el efecto en la fertilidad. Sin embargo, cabe esperar un efecto adverso en la fertilidad masculina y femenina, porque los estudios de dosis repetidas en animales han demostrado cambios en los órganos reproductores masculinos y femeninos por debajo de la exposición clínica prevista (a partir de AUC). Los cambios típicos consistieron en signos de degeneración y retardo en testículos, 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.

Sorafenib ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administra a ratas y conejos a exposiciones inferiores a la exposición clínica. Los efectos observados incluyeron reducciones de los pesos corporales maternos y fetales, aumento del número de reabsorciones fetales y aumento del número de malformaciones externas y viscerales.



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Los estudios de Evaluación del Riesgo Medioambiental muestran que Sorafenib tosilato tiene potencial para ser persistente, bioacumulativo y tóxico para el medio ambiente.

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más importantes fueron infarto/ isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia, crisis hipertensiva/ hipertensión arterial.

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 2**, se enumeran las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o a través del uso poscomercialización 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), 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 2: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos o a través del uso poscomercialización**

Clasificación de órganos del Sistema	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 endócrinos		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*		Prolongación QT	



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

<b>Clasificación de órganos del Sistema</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
		isquemia e infarto de miocardio*			
<b>Trastornos vasculares</b>	Hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*), hipertensión arterial	Rubor	Crisis hipertensivas*		
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Rinorrea, disfonía	Acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo)		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento	Estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia), dispepsia, disfagia, enfermedad de reflujo gastroesofágico	Pancreatitis, gastritis, perforaciones gastrointestinales*		
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis	Hepatitis inducida por fármacos*	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Piel seca, exantema, alopecia, síndrome mano-pie**, eritema, prurito	Queratoacantoma/ cáncer de células escamosas de la piel, dermatitis exfoliativa, acné, descamación de la piel, hiperquetatosis	Eczema, eritema multiforme	Dermatitis por hipersensibilización a la radiación, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclástica necrólisis epidérmica tóxica*	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Artralgia	Mialgia, espasmos musculares		Rabdomiólisis	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Insuficiencia renal, proteinuria		Síndrome nefrótico	
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		Disfunción eréctil	Ginecomastia		



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Clasificación de órganos del Sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga, dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea), fiebre	Astenia, enfermedad tipo gripe, inflamación de mucosas			
<b>Exploraciones complementarias</b>	Pérdida de peso, aumento amilasa, aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre, anomalías en RIN, 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.

\*\* El síndrome mano-pie corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA.

° Se han notificado casos poscomercialización.

#### **Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos**

##### *Insuficiencia cardíaca congestiva*

En ensayos clínicos, la insuficiencia cardíaca congestiva fue notificada como un evento adverso en 1,9% de los pacientes tratados con Sorafenib (N=2276). En un estudio en pacientes con CCR, los eventos adversos como insuficiencia cardíaca congestiva se notificaron en 1,7% de los pacientes tratados con Sorafenib y en 0,7% de los que recibieron placebo. En otro estudio en pacientes con HC, el 0,99% de los pacientes tratados con Sorafenib y el 1,1% que recibieron placebo fueron notificados con estos acontecimientos.

##### *Información adicional sobre poblaciones especiales*

En los ensayos clínicos, ciertas reacciones adversas a medicamentos como reacción cutánea mano-pie, diarrea, alopecia, pérdida de peso, hipertensión arterial, hipocalcemia y 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 Carcinoma Hepatocelular.

##### **Alteraciones en las pruebas de laboratorio en los pacientes con CH y CCR**

Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. En un ensayo en pacientes con CCR y en otro ensayo en pacientes con CH, se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE grado 3 o 4 en el 11% y 9% de los pacientes del grupo con Sorafenib, respectivamente, en comparación con el 7% y 9% de los pacientes del grupo placebo. En los dos ensayos se notificaron aumentos de la amilasa CTCAE grado 3 o 4 en el 1% y 2% de los pacientes del grupo con Sorafenib, respectivamente, en comparación con el 3% de los pacientes en ambos grupos placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con Sorafenib en el primer ensayo se describió una pancreatitis clínica (CTCAE grado 4), en 1 de los 297 pacientes tratados con Sorafenib en el otro ensayo, se describió una CTCAE grado 2 y en 1 de los 451 pacientes en el grupo placebo del primer ensayo una CTCAE de grado 2.

La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45% y 35% de los pacientes tratados con Sorafenib, en comparación con el 12% y 11% de los pacientes con placebo en ambos ensayos. En el primer ensayo en el 13% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 3% de los pacientes del grupo placebo se produjo hipofosfatemia CTCAE grado 3 (1-2 mg/dl), en el otro ensayo, en el 11% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 2% en los pacientes del grupo placebo. En el primer ensayo, no se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE grado 4 (< 1 mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con Sorafenib ni con placebo, en el otro ensayo se dio 1 caso en el grupo placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al Sorafenib.



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

En  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Sorafenib ocurrieron alteraciones en los resultados del laboratorio CTCAE grado 3 o 4 incluyendo linfopenia y neutropenia.

La hipocalcemia fue notificada en el 12% y el 26,5% de los pacientes tratados con Sorafenib, frente al 7,5% y el 14,8% de los tratados con placebo, en ambos ensayos, respectivamente. La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de bajo grado (CTCAE grados 1 y 2). Se produjo hipocalcemia CTCAE grado 3 (6,0– 7,0 mg/dl) en el 1,1% y el 1,8% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 0,2% y el 1,1% de los pacientes del grupo placebo e hipocalcemia CTCAE grado 4 ( $< 6,0$  mg/dl) en el 1,1% y el 0,4% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 0,5% y el 0% de los pacientes del grupo placebo en ambos ensayos, respectivamente. Se desconoce la etiología de la hipocalcemia asociada a Sorafenib.

En los dos ensayos se observó disminución del potasio en el 5,4% y el 9,5% de los pacientes tratados con Sorafenib, frente al 0,7% y el 5,9% de los tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los informes de hipopotasemia fueron grado 1 de CTCAE. En estos ensayos se produjo hipopotasemia CTCAE grado 3 en el 1,1% y el 0,4% de los pacientes tratados con Sorafenib, y en el 0,2% y el 0,7% de los pacientes del grupo placebo. No hubo informes de hipopotasemia CTCAE grado 4.

**Alteraciones en las pruebas de laboratorio en los pacientes con CDT**

La hipocalcemia fue notificada en el 35,7% de los pacientes tratados con Sorafenib, frente al 11,0% de los tratados con placebo. La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de bajo grado. Se produjo hipocalcemia CTCAE grado 3 en el 6,8% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 1,9% de los pacientes del grupo placebo e hipocalcemia CTCAE grado 4 en el 3,4% de los pacientes tratados con Sorafenib y en el 1,0% de los pacientes del grupo placebo.

En la **Tabla 3** se muestran otras alteraciones en los resultados del laboratorio clínicamente relevantes observadas en el ensayo.

**Tabla 3: Alteraciones en las pruebas de laboratorio durante el tratamiento de los pacientes con CTD notificadas en el período a doble ciego**

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Sorafenib N=207			Placebo N= 209		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Anemia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Linfopenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipopotasemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemia	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
Aumento de la bilirrubina	8,7	0	0	4,8	0	0
Aumento de la ALT**	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Aumento de la AST**	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
<b>Exploraciones complementarias</b>						
Aumento de la amilasa	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Aumento de la lipasa	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

\* Criterios de Terminología Comunes para Reacciones Adversas Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 3.0

\*\* ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

### EFICACIA CLÍNICA

La seguridad y eficacia clínica de Sorafenib han sido estudiadas en pacientes con Carcinoma Hepatocelular (CH), en pacientes con Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado y en pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides (CDT).

#### *Carcinoma Hepatocelular*

Se realizó un ensayo Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 602 pacientes con Carcinoma Hepatocelular. Las características basales y demográficas de la enfermedad fueron comparables entre el grupo Sorafenib y el grupo placebo con respecto al estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (estado 0: 54% vs 54%; estado 1: 38% vs 39%; estado 2: 8% vs 7%), estadio TNM (estadio I: < 1% vs < 1% ; estadio II: 10,4% vs 8,3%; estadio III: 37,8% vs 43,6%, estadio IV: 50,8 % vs 46,9 %), y estadio BCLC (estadio B: 18,1% vs 16,8%; estadio C: 81,6% vs 83,2%; estadio D: < 1% vs 0%).

El estudio se detuvo después que un análisis intermedio planeado de supervivencia global superase el límite de eficacia preespecificado. Este análisis mostró una ventaja estadísticamente significativa de Sorafenib frente a placebo para supervivencia global (HR: 0,69; p = 0,00058, ver **Tabla 1**).

Se dispone de datos limitados de este estudio en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B, y sólo se incluyó un paciente con Child-Pugh C.

**Tabla 1: Resultados de eficacia del ensayo en Carcinoma Hepatocelular**

Parámetro de eficacia	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Valor p	HR (IC 95%)
Supervivencia global (SG) [mediana, semanas (95% IC)]	46,3 (40,9 - 57,9)	34,4 (29,4 - 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55 - 0,87)
Tiempo hasta la progresión (TTP) [mediana, semanas (95% IC)]**	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 de riesgo (Sorafenib sobre placebo)

\* Estadísticamente significativo ya que el valor p fue inferior al límite preespecificado de finalización O'Brien Fleming de 0,0077

\*\* Revisión radiológica independiente

Un segundo ensayo Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo evaluó el beneficio clínico de Sorafenib en 226 pacientes con Carcinoma Hepatocelular avanzado. Este ensayo, realizado en China, Corea y Taiwán, confirmó las conclusiones del ensayo anterior con respecto al perfil beneficio riesgo favorable de Sorafenib [HR (OS): 0,68, p = 0,01414].

En los factores de estratificación preespecificados (estado ECOG, presencia o ausencia de invasión vascular macroscópica y/o propagación del tumor extrahepático) de ambos ensayos, el HR favoreció sistemáticamente a Sorafenib frente a placebo. El análisis exploratorio de los subgrupos sugirió que el efecto del tratamiento fue menos pronunciado en los pacientes con metástasis distante al inicio.

#### *Carcinoma de células renales*

La seguridad y eficacia de Sorafenib en el tratamiento del Carcinoma de Células Renales (CCR) avanzado se ha estudiado en dos ensayos clínicos.

Uno de ellos fue un ensayo Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo realizado en 903 pacientes. Sólo fueron incluidos pacientes con Carcinoma Renal de células claras y riesgo bajo o intermedio según el MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Los objetivos principales del ensayo fueron supervivencia global y supervivencia libre de progresión (SLP).

Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0 y la mitad de los pacientes estaban en el grupo pronóstico bajo de MSKCC.

La SLP fue determinada en una revisión radiológica independiente ciega según criterios RECIST. El análisis de SLP se realizó a los 342 eventos en 769 pacientes. La mediana de SLP fue de 167 días en los pacientes aleatorizados a Sorafenib comparado a 84 días en los pacientes con placebo (HR = 0,44; IC



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

95%: 0,35 - 0,55;  $p < 0,000001$ ). La edad, el grupo pronóstico de MSKCC, el estado funcional ECOG y la terapia previa no afectaron el resultado del tratamiento.

Un análisis intermedio (segundo análisis intermedio) para la supervivencia global se realizó a las 367 muertes en 903 pacientes. El valor nominal de alfa para este análisis fue de 0,0094. La mediana de la supervivencia fue de 19,3 meses para los pacientes aleatorizados a Sorafenib comparado con los 15,9 meses en los pacientes con placebo (HR = 0,77; IC 95%: 0,63 - 0,95;  $p = 0,015$ ). En el momento de este análisis, unos 200 pacientes fueron cruzados a Sorafenib desde el grupo placebo.

El otro estudio fue un ensayo de discontinuación de Fase II en pacientes con enfermedades metastásicas, incluyendo CCR. Los pacientes con enfermedad estable en terapia con Sorafenib fueron aleatorizados a placebo o terapia continuada con Sorafenib. La SLP en pacientes con CCR fue significativamente más prolongada en el grupo con Sorafenib (163 días) que en el grupo placebo (41 días) ( $p = 0,0001$ ; HR = 0,29).

*Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)*

Se realizó un ensayo Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 417 pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico resistente al tratamiento con yodo radiactivo. La variable principal del ensayo fue la SLP determinada mediante una revisión radiológica independiente ciega según criterios RECIST. Entre las variables secundarias se encontraban la SG, la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta. Tras la progresión, se permitió a los pacientes recibir Sorafenib en régimen abierto.

Se incluyó a los pacientes en el ensayo si habían presentado progresión en los 14 meses previos a la inclusión y tenían un CDT resistente al tratamiento con yodo radiactivo (YRA). El CDT resistente al tratamiento con YRA se definió como la presencia de una lesión sin captación de yodo en un escáner con YRA, o una administración acumulada de YRA  $\geq 22,2$  GBq, o la presencia de progresión tras un tratamiento con YRA en los 16 meses previos a la inclusión, o tras dos tratamientos con YRA separados entre sí por un intervalo de 16 meses.

Las características demográficas y de los pacientes en la situación basal se encontraban adecuadamente equilibradas en ambos grupos de tratamiento. Existían metástasis pulmonares en el 86% de los pacientes, en ganglios linfáticos en el 51% y óseas en el 27%. La mediana de la actividad de yodo radiactivo acumulada administrada antes de la inclusión era de aproximadamente 14,8 GBq. La mayoría de los pacientes presentaban un carcinoma papilar (56,8%), seguido del carcinoma folicular (25,4%) y el carcinoma pobremente diferenciado (9,6%).

La mediana del tiempo de SLP fue de 10,8 meses en el grupo tratado con Sorafenib comparado con 5,8 meses en el grupo tratado con placebo (HR=0,587; IC 95%: 0,454 - 0,758; valor unilateral de  $p < 0,0001$ ). El efecto de Sorafenib sobre la SLP fue uniforme, independientemente de la región geográfica, la edad superior o inferior a 60 años, el sexo, el subtipo histológico y la presencia o ausencia de metástasis óseas.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG entre los grupos de tratamiento (HR: 0,884; IC 95%: 0,633 - 1,236, valor unilateral de  $p = 0,236$ ). La mediana de SG no se alcanzó en el brazo Sorafenib y fue de 36,5 meses en el brazo placebo. Ciento cincuenta y siete pacientes (75%) aleatorizados a placebo y 61 pacientes (30%) aleatorizados a Sorafenib recibieron Sorafenib en régimen abierto.

La mediana de la duración de la terapia en el período a doble ciego fue de 46 semanas (rango: 0,3-135) para los pacientes tratados con Sorafenib y de 28 semanas (rango: 1,7-132) para los tratados con placebo.

No se observó ninguna respuesta completa (RC) según los criterios RECIST. La tasa de respuesta global (RC + respuesta parcial [RP]) según la evaluación radiológica independiente fue mayor en el grupo tratado con Sorafenib (24 pacientes, 12,2%) que en el tratado con placebo (1 paciente, 0,5%), valor unilateral de  $p < 0,0001$ . La mediana de la duración de la respuesta fue de 309 días (IC 95%: 226 - 505 días) en los pacientes tratados con Sorafenib que presentaron una RP.

Un análisis *a posteriori* de los subgrupos según el tamaño tumoral máximo mostró un efecto del tratamiento para la SLP a favor de Sorafenib sobre el placebo en los pacientes con un tamaño tumoral



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

máximo de 1,5 cm o mayor [HR 0,54 (IC 95%: 0,41 - 0,71)], mientras que se notificó un efecto numéricamente inferior en los pacientes con un tamaño tumoral máximo menor de 1,5 cm [HR 0,87 (IC 95%: 0,40 - 1,89)].

Un análisis *a posteriori* de los síntomas del Carcinoma de Tiroides al inicio mostró un efecto del tratamiento para la SLP a favor de Sorafenib sobre el placebo para ambos pacientes, sintomáticos y asintomáticos. La HR de la SLP fue de 0,39 (IC 95%: 0,21 - 0,72) para los pacientes con síntomas al inicio y de 0,60 (IC 95%: 0,45 - 0,81) para los pacientes sin síntomas al inicio.

**Prolongación del intervalo QT**

En un estudio de farmacología clínica fueron recogidos resultados QT/QTc de 31 pacientes en estado basal (pretratamiento) y postratamiento. Tras un ciclo de tratamiento de 28 días, en el tiempo de máxima concentración de Sorafenib, QTcB se prolongó  $4 \pm 19$  mseg y QTcF  $9 \pm 18$  mseg, en comparación con el placebo en estado basal. Ningún sujeto mostró un QTcB o QTcF > 500 mseg durante el monitoreo ECG postratamiento.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Sorafenib. La dosis máxima de Sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron principalmente diarrea y eventos dermatológicos. En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Sorafenib e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777  
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**PRESENTACIÓN**

**FACERA®/SORAFENIB 200 mg:** Envases conteniendo 112, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas presentaciones exclusivamente de uso hospitalario.

**CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN  
Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.  
**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de  
Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aire:



**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
Gub. 20120911113



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

---

**PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER**

**TUTEUR**

**SORAFENIB 200 mg**

Lote:

Vto:



---

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
**Presidencia**



**CHIALE Carlos Alberto**  
**CUIL 20120911113**



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Envase conteniendo 112 comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **FACERA®** contiene: Sorafenib 200 mg (como Sorafenib tosilato).  
Excipientes: c.s.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su estuche original.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:** Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE (USO HOSPITALARIO)**

**FACERA®**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Envase conteniendo 500 comprimidos recubiertos (uso hospitalario exclusivo)

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **FACERA®** contiene: Sorafenib 200 mg (como Sorafenib tosilato).  
Excipientes: c.s.

**POSOLOGÍA**

Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su estuche original.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:** Laprida N° 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

**Nota: Igual texto se utilizará para la presentación de 100<sup>o</sup> comprimidos recubiertos de uso hospitalario exclusivo.**

CHIARLE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



firma  
Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia





Buenos Aires, 18 DE DICIEMBRE DE 2017.-

**DISPOSICIÓN N° 12753**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 58551**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: FACERA

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

**Productos Médicos**  
Av. Beirano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1037AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg

<b>Excipiente (s)</b>
LACTOSA MONOHIDRATO 178 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 76 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 30 mg NUCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 18 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg NÚCLEO 1
POLIVINILPIRROLIDONA 18 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 7,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 3,24 mg CUBIERTA 1
TALCO 2,7 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,54 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,54 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3,78 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLÍSTER CONTENIENDO 8 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLÍSTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (PARA PRESENTACIONES DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASES CONTENIENDO 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

ENVASES CONTENIENDO 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 112, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1097AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE05

Acción terapéutica: Agente antineoplásico. Inhibidor de la proteínquinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma Hepatocelular FACERA® está indicado en el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular. Carcinoma de células renales FACERA® 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 FACERA® 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.	1545/17	CALLE LAPRIDA N°43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

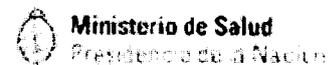
**Productos Médicos**  
Av. Beigrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33	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.	1545/17	CALLE LAPRIDA N°43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AV. EVA PERÓN 5824/30 Y DR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N°5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	CALLE LAPRIDA N°43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA N° 5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000209-17-4

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

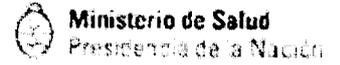
**Productos Médicos**  
Av. Beirano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Beirano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA!), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA