



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 772

BUENOS AIRES, 20 DE ENERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000195-14-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INGERICS SA 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).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 772

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° 772



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INGERICS SA 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 SOGERIC 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.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 29/08/2016 09:18:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF - 31/08/2016 09:42:00, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 20/08/2014 08:35:30, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 31/08/2016 09:42:00

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 772

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma INGERICS SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF - 17/05/2016 08:57:36 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8º.- 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° 1-0047-0001-000195-14-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

INFORMACION PARA PACIENTES

SOGERIC

SORAFENIB TOSILATO Comprimidos Recubiertos: Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Código de Barras

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a Vd. personalmente y no debe Vd. pasarlo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto o si sufre uno de los efectos adversos descritos de forma grave, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

- 1. Qué es Sogeric y para qué se utiliza**
- 2. Antes de tomar Sogeric**
- 3. Cómo tomar Sogeric**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5 Conservación de Sogeric**
- 6. Información adicional**

1. QUÉ ES SOGERIC Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Sogeric 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.

Sogeric 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. ANTES DE TOMAR SOGERIC No tome Sogeric

- Si es alérgico (hipersensible) a sorafenib o a cualquiera de los demás componentes de

Sogeric . La lista de los excipientes se encuentra al final de este prospecto.

Tenga especial cuidado con Sogeric

- **Si Vd. experimenta problemas cutáneos.** Sogeric 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 Vd. tiene hipertensión.** Sogeric puede aumentar la presión arterial. Su médico controlará su presión arterial y le administraría un medicamento para tratar la hipertensión.

- **Si Vd. padece problemas hemorrágicos o está tomando warfarina o fenprocumona.** El tratamiento con Sogeric puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragias. Si está tomando warfarina o fenprocumona, medicamentos que fluidifican la sangre para prevenir la formación de coágulos en la sangre, puede tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias.

- **Si padece dolores torácicos o problemas cardíacos.** Su médico decidirá si interrumpir transitoria o completamente el tratamiento.

- **Si Vd. va a someterse a una intervención quirúrgica o si Vd. ha sido sometido recientemente a cirugía.** Sogeric puede influir en la cicatrización de la herida. Normalmente, debe interrumpir su tratamiento con Sogeric si va a someterse a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuando volver a reiniciar el tratamiento con Sogeric .

- **Si Vd. está tomando Irinotecan,** que también es un medicamento anticancerígeno. Sogeric puede incrementar los efectos y, en particular, los efectos secundarios de este medicamento.

- **Si Vd. tiene insuficiencia hepática grave.** Puede experimentar efectos adversos más graves cuando toma este medicamento.

- **Fertilidad.** Sogeric puede reducir la fertilidad masculina y femenina. Si es su caso, consulte a su médico.

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

Toma de otros medicamentos

Algunos medicamentos influyen en Sogeric o pueden verse afectados por el mismo. Informe a su médico o farmacéutico, si está tomando cualquiera de los medicamentos referenciados en la

siguiente lista:

- Rifampicina, un antibiótico
- Hierba de San Juan, un tratamiento de planta medicinal para la depresión
- Fenitoína, carbamacepina o fenobarbital, tratamientos para la epilepsia y otras patologías
- Dexametasona, un corticoesteroide utilizado en diferentes patologías
- Warfarina o fenprocumona, anticoagulantes utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre
- Doxorubicina e irinotecan, que son otros tratamientos contra el cáncer
- Digoxina, un tratamiento para la insuficiencia cardíaca leve o moderada
- Antiácidos u otros medicamentos para tratar la acidez

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Evite quedarse embarazada durante el tratamiento con Sogeric. Si puede quedar embarazada, durante el tratamiento, tome medidas de contracepción adecuadas. Si quedara embarazada durante el tratamiento con Sogeric, informe inmediatamente a su médico quién decidirá si debe continuar con el tratamiento.

Lactancia

Durante el tratamiento con Sogeric no debe amamantar a su bebé ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo de su bebé. **Conducción y uso de máquinas**
No hay indicios de que Sogeric influya en la capacidad de conducir o de utilizar máquinas.

3. CÓMO TOMAR SOGERIC

La dosis normal de Sogeric 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 Sogeric 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 Sogeric. Si Ud. 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 Sogeric de su médico. Consulte a su

médico o farmacéutico si tiene dudas.

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

Normalmente, continuará con la toma de Sogeric mientras le aporte beneficios clínicos y no sufra efectos secundarios inaceptables.

Si Vd. toma más Sogeric del que debiera

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

Si olvidó tomar Sogeric

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a 1 de cada 10 personas o más)

- diarreas
- náuseas
- sensación de debilidad o cansancio
- dolor (incluyendo dolores bucales, dolores abdominales, cefaleas, dolores óseos)
- pérdida de cabello
- rubor
- palmas y plantas de los pies enrojecidos o doloridos (síndrome de mano – pie)
- prurito o exantema
- vómitos
- hemorragias

- hipertensión o aumentos de la presión arterial.
- Calda en los niveles séricos de fósforo (Hipofosfatemia)

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 personas)

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

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

- gastritis (Inflamación de la pared gástrica) y pirosis (enfermedad de reflujo gastroduodenal)
- dolor abdominal provocado por pancreatitis
- piel u ojos amarillos (ictericia) causados por niveles elevados de pigmentos biliares (hiperbilirrubinemia)
- reacciones de tipo alérgico (inclusive reacciones cutáneas y ronchas)
- Foliculitis (infección de los folículos pilosos)
- Infecciones generales

- Deshidratación
- Aumento de las mamas
- Rinitis persistente
- Eccema
- Ataques cardíaco (infarto de miocardio) o dolor torácico
- Hipoactividad de la tiroidea
- Múltiples erupciones cutáneas (eritema multiforme menor)
- Presión arterial anormalmente alta
- Lesiones en la piel de difícil cicatrización y descamación persistente:
- Dificultades al respirar (falta el aire o que sienta que necesita aire)

Efectos adversos Raros (pueden afectar a menos de 1 de cada 1000 personas)

Hepatitis Inducida por la medicación con Sorafenib

Si se manifiesta alguno de estos efectos adversos, consulte con su médico.

Si alguno de los efectos adversos se agravase o si notara efectos adversos no mencionados en este prospecto, comuníquese a su médico.

Si se manifiesta sangrado Intestinal interrumpa el tratamiento y comuníquese con su médico

"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"

5. CONSERVACIÓN DE SOGERIC

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad. Esta fecha aparece en el cartonaje y en cada envase blíster

La fecha de caducidad se refiere al último día del mes indicado.

No conservar a temperatura superior a 25° C.

Los medicamentos no deben desecharse en aguas residuales o con la basura doméstica.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Sogerit ? El principio activo es sorafenib. Cada comprimido contiene 200 mg de sorafenib (en forma de tosilato)

Los demás componentes son :

Núcleo: croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular: hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172).

Conservación: Conservar entre 15 y 25 °C

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

INGERICS SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Director Técnico: Fam Raúl Casaubon MP 10447

En República Argentina: Avda Tte Gral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos Aires. Tel: +54-11-

4554-3596 www.ingerics.com.ar Comuníquese con nosotros a través de fvg@ingerics.com.ar

Elaborado en Laboratorio ECZANE PHARMA S.A Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires.

D Técnico Jose Luis Cambiasso. Tel Fax 011 4 201 5207



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777



CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376



PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO
SOGERIC
SORAFENIB TOSILATO
LOTE
VENCIMIENTO



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CASAUBON Raúl Enrique
Director Técnico
Ingerics SA
33710094409



CASAUBON Leandro
Representante Legal
Ingerics SA
33710094409

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

SOGERIC

SORAFENIB TOSILATO

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo Receta Archivada

Lote

Vencimiento

Código de Barras

Composición Cual-Cuantitativa Cada comprimido de Sogeric Contiene: Tosilato de Sorafenib 274 mg (equivalentes a 200 mg de Sorafenib Base), Croscaramelosa sódica 36.4 mg, Celulosa Microcristalina 16.0 mg, Laurilsulfato de sodio 1.17 mg, Estearato de Magnesio 2.25 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 16.2 mg, Polietilenglicol 2 mg, Dióxido de titanio 1.73 mg, Óxido de Hierro Rojo 0.27 mg.

Presentacion

SOGERIC se presenta en blister de Alu/PVC conteniendo 112 comprimidos para venta al público, 500 comprimidos recubiertos y 1000 comprimidos recubiertos; estas últimas dos presentaciones de uso HOSPITALARIO exclusivamente.

Conservación: Conservar entre 15 y 25 °C

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

INGERICS SA

Laboratorio de Especialidades Medicinales

Director Técnico: Farm Raúl Casaubon MP 10447

En República Argentina: Avda Tte Gral Donato Álvarez 2574 Ciudad de Buenos aires.

Tel: +54-11-4554-3596 www.ingerics.com.ar

Comuníquese con nosotros a través de fvgo@ingerics.com.ar

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Elaborado en Laboratorio ECZANE PHARMA S.A Laprida 437

D Tecnico Jose Luis Cambiaso. Tel Fax C

de Buenos Aires.

anmat
CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777

anmat
CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376

PROYECTO DE PROSPECTO

SOGERIC

SORAFENIB TOSILATO

Comprimidos Recubiertos:

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Código de Barras

Composición:

Cada Comprimido de Sogeric Contiene:

Tosilato de Sorafenib 274 mg (equivalentes a 200 mg de Sorafenib Base), Croscarmelosa sódica 36.4 mg, Celulosa Microcristalina 16.0 mg, Laurilsulfato de sodio 1.17 mg, Estearato de Magnesio 2.25 mg, Hidroxipropilmetilcelulosa 16.2 mg, Polietilenglicol 2 mg, Dióxido de titanio 1.73 mg, Óxido de Hierro Rojo 0.27 mg.

Acción Terapéutica: Inhibidor de la protein kinasa

Código ATC: L01XE05

Propiedades Farmacológicas:

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

Sogeric es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Sogeric 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 quinasas son quinasas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa.

Absorción y distribución

Tras la administración de los comprimidos de sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38 - 49 %, cuando se compara con una solución oral. No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Después 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 Cmax 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 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

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 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.

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 murino *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, un aumento del número de reabsorciones fetales y un aumento del número de malformaciones externas y viscerales.

Indicaciones terapéuticas

Carcinoma hepatocelular

SOGERIC está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Carcinoma de células renales

SOGERIC 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

SOGERIC 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.

Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de SOGERIC 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 SOGERIC 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, SOGERIC 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 SOGERIC.

Población pediátrica

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

Pacientes 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 alguno de sus excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

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

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 cardiaca y/o infarto

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con sorafenib fue superior a la registrada en el grupo con placebo.. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de sorafenib en pacientes que desarrollan isquemia cardiaca y/o infarto.

Prolongación del intervalo QT

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

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con sorafenib. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de

reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con sorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida.

Población de edad avanzada

Se han notificado casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal.

Carcinoma Epidermoide Cutáneo

Se han notificado casos de este evento serio puede desarrollarse en pacientes tratados con Sorafenib que se manifiesta mayormente en pacientes que sufren Carcinoma Tiroideo diferenciado. Se recomienda seguimiento del tratamiento mediante consultas con médicos especialistas. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de sorafenib en pacientes que desarrollan esta afección

Interacciones:

Fármacos antiácidos

La solubilidad del sorafenib disminuye a pH elevado. El efecto sobre la biodisponibilidad de sorafenib de los fármacos antiácidos tales como los antiácidos, antagonistas H2 o los Inhibidores de la bomba de protones, no ha sido estudiado. No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib y, si es posible, el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con sorafenib.

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.

Hemorragia en el CDT

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

Hipocalcemia en el CDT

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

Supresión de la TSH en el CDT

Sobsevaron aumentos de las concentraciones de TSH por encima de 0,5 mUI en los pacientes tratados con sorafenib. Cuando se use sorafenib en los pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones de TSH.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

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, 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

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

Estudios in vitro de la inducción del enzima CYP

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

Sustratos de P-gp

In vitro, sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-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/m²) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (< 400 mg dos veces al día), administrados con una interrupción de 3 días de la dosis de sorafenib (el día de la administración de paclitaxel/carboplatino y dos días antes), no produjo un efecto significativo en la farmacocinética de paclitaxel.

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

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

Capecitabina

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

Doxorubicina/irinotecan

El tratamiento concomitante con sorafenib dió lugar a un incremento del 21 % en el AUC de

doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67 - 120 % del AUC de SN-38 y un incremento del 26 -42 % del AUC de irinotecan. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Docetaxel

Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m² administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con sorafenib (200 mg dos veces al día ó 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36 - 80 % del AUC de docetaxel y un aumento del 16 - 32 % de la C_{max} 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 de la exposición a sorafenib. En voluntarios sanos tratados con un régimen de 5 días de neomicina, la exposición media a sorafenib disminuyó en un 54%. No se han estudiado los efectos con otros antibióticos, pero es probable que dependa de la capacidad de interferir con microorganismos con actividad glucuronidasa.

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, inclusive 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 dar el pecho 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.

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.

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas

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).

Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raro
Infecciones e infestaciones			foliculitis infección	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia neutropenia anemia trombocitopenia		microangiopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria)	angioedema reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos			hipotiroidismo hipertiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipofosfatemia	anorexia hipocalcemia	hiponatremia deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		depresión		
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial periférica	Leucoencefalopatía posterior reversible*	

Trastornos de 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		crisis hipertensivas*	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		ronquera	rinorrea acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc)	
Trastornos gastrointestinales	diarrea náuseas vómitos	estreñimiento estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) dispepsia disfagia	enfermedad de reflujo gastroesofágico pancreatitis gastritis perforaciones gastrointestinales*	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirubina e ictericia colecistitis colangitis	hepatitis inducida por fármacos *
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema alopecia síndrome palmo-plantar** eritema prurito	piel seca dermatitis exfoliativa acné descamación de la piel	eccema eritema multiforme queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel	dermatitis por hipersensibilización a la radiación síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocitoclástica necrólisis epidérmica tóxica*
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia mialgia		rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal		

Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga dolor (Incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea)	astenia fiebre enfermedad tipo gripe		
Exploraciones complementarias	Aumento amilasa Aumento lipasa	Pérdida de peso 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.

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos

Insuficiencia cardíaca congestiva

En ensayos clínicos publicados, la insuficiencia cardíaca congestiva fue notificada como un acontecimiento adverso en 1,9% de los pacientes tratados con sorafenib

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. Según reportes en menos del 0.3 % de los pacientes se describió una pancreatitis clínica CTCAE grado 4

La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se observa en el 45 % y 35 % de los pacientes tratados con Sorafenib. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al tratamiento con Sorafenib.

La hipocalcemia grado 2 CTCAE fue notificada en aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con Sorafenib. Se desconoce la etiología de la hipocalcemia asociada a Sorafenib.

Información adicional sobre poblaciones especiales

En los 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.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos:

Tolerancia y eficacia en pacientes que presentan cáncer pulmonar a células no pequeñas

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.

"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"

Sobredosis

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación accidental, de inmediato 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 – 0800-333-0160

Presentación:

SOGERIC se presenta en blister de Alu/PVC conteniendo 112 comprimidos recubiertos para venta al público, 500 comprimidos recubiertos y 1000 comprimidos recubiertos; siendo las dos últimas presentaciones de uso HOSPITALARIO exclusivamente.

Conservación: Conservar entre 15 y 25 °C

MEDICAMENTO MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE EXPENDERSE BAJO RECETA MEDICA Y NO PUEDE VOLVER A REPETIRSE DE NO MEDIAR UNA NUEVA RECETA

INGERICS

Laboratorio de Especialidades Medicinales Director Técnico: F

En República Argentina: Avda Tte Gral Donato Álvarez 2574 C

11-4554-3596 www.ingerics.com.ar Comuníquese con nosotros

fvq@ingerics.com.ar




Dr. Carlos Alberto
CUIL 20120911113
Buenos Aires, Tel: +54-

Firma Digital

Elaborado en Laboratorio ECZANE PHARMA S.A Laprida 43 Avellaneda Pcia de Buenos Aires. D
Tecnico Jose Luis Cambiaso. Tel Fax 011 4 201 5207


anmat
CASAUBON Raul Enrique
CUIL 20134309777


anmat
CASAUBON Leandro
CUIL 20339800376



23 de enero de 2017

DISPOSICIÓN N° 772

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

CERTIFICADO N° 58261

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000195-14-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 1492

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 20 DE ENERO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 772

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58261

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: INGERICS SA

N° de Legajo de la empresa: 7397

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SOGERIC

Nombre Genérico (IFA/s): SORAFENIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 36,4 mg NÚCLEO
LAURILSULFATO DE SODIO 1,17 mg NÚCLEO
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,25 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 16 mg NÚCLEO
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 16,2 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,73 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 0,27 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 1 BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

1 BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACIÓN 112 COMPRIMIDOS: 8 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

PRESENTACIÓN 500 COMPRIMIDOS: 50 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

PRESENTACIÓN 1000 COMPRIMIDOS: 100 BLISTERS POR ENVASE SECUNDARIO DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER.

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

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

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

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE05

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Carcinoma hepatocelular SOGERIC está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular . Carcinoma de células renales SOGERIC 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 SOGERIC 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
ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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
 (C10B1AAD), CABA

ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------	---------	------------	---------------------------------	------------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ECZANE PHARMA SA	7438/12	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000195-14-1



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. Ceserós 2151
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 669
 (C1084AAD), CABA