



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-82545144-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-82545144-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SOLERASE / SORAFENIB como Tosilato, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SORAFENIB como Tosilato 200 mg (equivalente a 274 mg); aprobada por Certificado N° 57.829.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SOLERASE / SORAFENIB como Tosilato, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SORAFENIB como Tosilato 200 mg (equivalente a 274 mg); el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-87939072-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-87939057-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-86703819-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-86703943-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.829, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-82545144-APN-DGA#ANMAT



PROYECTO DE PROSPECTO

SOLERASE

SORAFENIB

Comprimidos recubiertos

200 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene: Sorafenib tosilato (equivalente a 200 mg de Sorafenib) 274 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Povidona, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Opadry.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC: **L01XE05.**



INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Sorafenib inhibe varias quinasas intracelulares (c-CRAF, BRAF y BRAF mutante) y de la superficie celular (KIT, FLT-3, RET, RET-/PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β). Se cree que algunas de estas quinasas intervienen en la señalización de las células tumorales, angiogénesis y apoptosis. El Sorafenib inhibió el crecimiento tumoral del carcinoma hepatocelular, del carcinoma de células renales y del carcinoma diferenciado de tiroides humanos, así como de otros xenoinjertos de tumores humanos implantados a ratones inmunodeprimidos.

Farmacocinética

Absorción y distribución

Luego de la administración de Sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38-49%, si se compara con una solución oral. Luego de la administración oral, Sorafenib



alcanza niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 3 horas. Cuando se administra con una dieta moderada en grasas (30% grasas, 700 cal), la biodisponibilidad es similar a la registrada en ayunas. Con una dieta rica en grasas (50% grasas, 900 cal), la biodisponibilidad de Sorafenib se reduce en un 29% en comparación con la administración en ayunas.

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

Biotransformación

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

El Sorafenib representa alrededor del 70-85 % de los analitos circulantes en plasma en estado de equilibrio. Se han identificado 8 metabolitos del Sorafenib, de los cuales 5 se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de Sorafenib en plasma, el N-óxido de piridina, muestra una potencia *in vitro* similar a la del Sorafenib y representa alrededor del 9-16 % de los analitos circulantes en estado de equilibrio.

Eliminación

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación en solución de Sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. El Sorafenib inalterado, correspondiente a un 51% de la dosis, se pudo determinar en heces pero no en orina. La vida media de eliminación de Sorafenib es de aproximadamente 25-48 horas.

Estado de equilibrio

Dosis múltiples de Sorafenib durante 7 días dieron lugar a una acumulación de 2,5 a 7 veces en comparación con una sola dosis.

Las concentraciones plasmáticas de Sorafenib en estado de equilibrio se alcanzan en 7 días, con un índice pico-valle de las concentraciones medias inferior a 2.



Las concentraciones en estado de equilibrio de Sorafenib tras la administración de 400 mg de Sorafenib dos veces al día fueron evaluadas en pacientes con CHC, CCR y CDT. Los pacientes con CDT tienen concentraciones medias en estado de equilibrio que son 1,8 veces mayores que los pacientes con CHC y 2,3 veces mayores que aquellos con CCR. La razón para el aumento de las concentraciones de Sorafenib en pacientes con CDT es desconocida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Los análisis de los datos demográficos indican que no es necesario hacer ajustes posológicos por edades o por sexos.

Raza

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

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos farmacocinéticos en pediatría.

Insuficiencia hepática

Sorafenib se depura principalmente a través del hígado. Una comparativa de los datos obtenidos a partir de estudios, sugiere que en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B), dosis de 400 mg de Sorafenib parecen estar asociadas a valores ABC inferiores en un 23 a 65% a los obtenidos de pacientes sin insuficiencia hepática. El ABC del Sorafenib es similar entre pacientes con CHC con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). La farmacocinética de Sorafenib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (categoría Child-Pugh C). (Ver “Advertencias y precauciones” y “Posología y modo de administración”).

Insuficiencia renal

En un estudio sobre la eliminación de la droga se comprobó que luego de la



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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de SOLERASE es de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día fuera de las comidas, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de las mismas.

El tratamiento debe prolongarse mientras continúe el beneficio para el paciente o hasta que se manifieste una toxicidad no aceptable.

Si el paciente olvida tomar una dosis, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar a la siguiente dosis, según la pauta establecida.

Reducción de la dosis para carcinoma hepatocelular y carcinoma de células renales avanzado

El manejo en caso de posibles reacciones adversas puede hacer necesario interrumpir temporalmente y/o reducir la dosis del tratamiento con SOLERASE. Cuando sea necesaria la disminución de la dosis durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) y del carcinoma de células renales (CCR) avanzado, la dosis deberá reducirse a



400 mg (dos comprimidos de 200 mg) de SOLERASE en una sola toma diaria (Ver “Advertencias y precauciones”). Si fuera necesario reducir aún más la dosis, administrar una sola dosis de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) cada dos días.

Modificaciones de dosis para el carcinoma diferenciado de tiroides

Tabla 1: Dosis Recomendadas para los Pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides que requieren reducción de la dosis.

Reducción de dosis	Dosis de SOLERASE	
Primera reducción de dosis	Dosis diaria de 600 mg	400 mg y 200 mg cada 12 horas (2 comprimidos y 1 comprimido cada 12 horas – cualquiera de las dosis puede tomarse primero).
Segunda reducción de dosis	Dosis diaria de 400 mg	200 mg dos veces al día (1 comprimido dos veces al día).
Tercera reducción de dosis	Dosis diaria de 200 mg	200 mg una vez al día (1 comprimido una vez al día).

Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SOLERASE en niños o adolescentes < 18 años. No se dispone de datos. No se debe administrar en individuos menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No exigen ningún ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

Datos obtenidos de estudios in vitro e in vivo indican que el Sorafenib es metabolizado primariamente en el hígado. Comparativas de datos entre estudios sugieren que pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) poseen ABC de Sorafenib que pueden ser 23–65% inferiores que lo que poseen pacientes con una función hepática normal. La exposición sistémica y datos de seguridad



fueron comparables en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B. SOLERASE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (Ver “Propiedades farmacocinéticas y “Advertencias y precauciones”).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave no sometidos a diálisis. SOLERASE no se ha estudiado en pacientes dializados o con insuficiencia renal grave (Ver “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes con toxicidad cutánea

Grado de Toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de dosis de SOLERASE
Grado 1 Adormecimiento, disestesia, parestesia, hormigueos, tumefacción indolora, eritema o falta de confort en manos o pies que no interrumpen la vida normal diaria.	Toda aparición	Continuar con el tratamiento con SOLERASE y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático.
Grado 2 Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente	1º aparición	Continuar con el tratamiento con SOLERASE y considerar terapia tópica para el alivio sintomático; si no mejora en 7 días, ver a continuación.
	No hay mejora en 7 días o hay una 2º o 3º aparición.	Interrumpir tratamiento con SOLERASE hasta que la toxicidad disminuya hasta grado 0 ó 1. Luego de reanudar el tratamiento con Sorafenib disminuir la dosis

		diaria en 1 nivel (400 mg diarios o cada segundo día).
	4º aparición.	Interrumpir tratamiento con SOLERASE.
Grado 3 Descamación, ulceración, ampollas o dolores severos en manos o pies que conduzcan a la inhabilitación laboral o de actividades del paciente	1º o 2º aparición	Interrumpir tratamiento con SOLERASE hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con SOLERASE, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400 mg cada segundo día).
	3º aparición	Interrumpir el tratamiento con SOLERASE.

Tabla 3: Modificaciones de la Dosis Recomendada por Toxicidades Dermatológicas para Pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides.

Grado de Toxicidad Dermatológica	Aparición	Modificación de la dosis
Grado 1 Entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, tumefacción indolora, eritema o malestar de las manos o pies que no altera las actividades normales del paciente	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento
Grado 2: Eritema doloroso y	1º aparición.	Disminuir la dosis de SOLERASE a 600 mg al día. Si

tumefacción de manos o pies y/o incomodidad que afecta a las actividades normales del paciente.		no mejora en 7 días, ver más abajo.
	Sin mejoría dentro de los 7 días con dosis reducida, 2º aparición o 3º aparición.	Interrumpir SOLERASE hasta que remita o mejore a grado 1. Si se reanuda SOLERASE, disminuir la dosis (ver Tabla 1)
	4º aparición.	Interrumpir el tratamiento con SOLERASE de forma permanente.
Grado 3: Descamación húmeda, ulceración, ampollas, o dolor grave de manos o pies, lo que resulta en incapacidad para trabajar o realizar actividades de la vida diaria.	1º aparición.	Interrumpir SOLERASE hasta que remita o mejore a grado 1. Si se reanuda SOLERASE, disminuir la dosis en un nivel de dosis (ver Tabla 1).
	2º aparición.	Interrumpir SOLERASE hasta que remita o mejore a grado 1. Si se reanuda SOLERASE disminuir la dosis en dos niveles de dosis (ver Tabla 1).
	3º aparición.	Interrumpir el tratamiento con SOLERASE de forma permanente.

Luego de la mejora de la toxicidad dermatológica de Grado 2 o 3 a Grado 0-1 después de por lo menos 28 días de tratamiento con una dosis reducida de SOLERASE, la dosis de SOLERASE puede aumentarse un nivel de dosis a partir de la dosis reducida. Se espera que aproximadamente el 50% de los pacientes que requieren una reducción de la dosis por toxicidad dermatológica cumplan con estos criterios para la reanudación de la dosis más alta y se espera que más o menos el 50% de los pacientes que han reiniciado la dosis previa toleren la dosis más alta (es decir, mantener el nivel de dosis más alto sin toxicidad dermatológica recurrente grado 2 o superior).



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

Utilización concomitante de inductores fuertes CYP3A4

La utilización concomitante de inductores fuertes de la CYP3A4 disminuye la concentración plasmática del Sorafenib, por lo que deben ser evitados (por ejemplo, *Hipericum perforatum* también conocido como “Hierba de San Juan”, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenobarbital). Si bien no han sido estudiados los incrementos de dosis, deberá considerarse un incremento en la dosis de Sorafenib cuando deba coadministrarse un inductor fuerte de la CYP3A4. Si la dosis es incrementada deberá controlarse estrechamente la aparición de toxicidad en el paciente. (Ver “*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*”).

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Toxicidad dermatológica

Las reacciones toxicológicas adversas más comunes del Sorafenib son la reacción cutánea en manos o pies (eritrodisestesia palmo-plantar) y el rash, que suele ser de grado 1 y 2 CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – Criterios Habituales de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas de tratamiento con SOLERASE. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir terapias tópicas para el alivio de los síntomas, la interrupción temporal del tratamiento y/o la modificación de la dosis de SOLERASE o, en casos graves o persistentes, la interrupción definitiva del tratamiento (ver “Reacciones adversas”).



Hipertensión

En los pacientes tratados con Sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. En general la hipertensión fue de leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con una terapia antihipertensiva estándar. La presión sanguínea deberá controlarse durante las primeras seis semanas de tratamiento con Sorafenib y luego controlarse y tratarse en caso necesario según las prácticas médicas estándar.

En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporaria o permanente de SOLERASE (ver “Reacciones Adversas”).

Hipoglucemia

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

Isquemia cardíaca y/o infarto

En estudios clínicos, la incidencia de episodios de isquemia cardíaca o infarto de miocardio fue mayor en pacientes en tratamiento con Sorafenib que en pacientes que recibían placebo.

Se considerará la interrupción temporal o permanente de SOLERASE si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio. (Ver “Reacciones Adversas” y “Propiedades farmacocinéticas”).

Prolongación del intervalo QT

Sorafenib ha demostrado prolongar el intervalo QT/QTc, que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Utilizar Sorafenib con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación de QTc, tales como pacientes tratados con dosis altas acumulativas de la terapia con antraciclinas, pacientes que toman ciertos



medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que conducen a la prolongación del intervalo QT y aquellos pacientes con alteraciones de electrolitos como hipocalcemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. Cuando se utiliza SOLERASE en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento.

Hemorragia

Puede producirse un incremento del riesgo de sangrado después de la administración de Sorafenib. Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de SOLERASE (Ver “Reacciones Adversas”). Debido al riesgo potencial de sangrado, la infiltración traqueal, bronquial, y de esófago deben ser tratadas con terapia local antes de administrar SOLERASE en pacientes con CDT.

Perforación gastrointestinal

La perforación gastrointestinal es un efecto adverso poco frecuente, reportado en menos del 1% de los pacientes medicados con SOLERASE. En algunos casos este evento no ha sido asociado con un eventual tumor intra-abdominal. La terapia con SOLERASE deberá discontinuarse (Ver “Reacciones Adversas”).

Trastornos hepáticos

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

Complicaciones en la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de SOLERASE en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con SOLERASE como medida de precaución.



La experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo para reiniciar el tratamiento tras una intervención de cirugía mayor es escasa. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con SOLERASE después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en el juicio clínico de la curación adecuada de la herida.

Alteración de la supresión de TSH (Hormona Estimulante de Tiroides) en el Carcinoma Diferenciado de Tiroides

El Sorafenib altera la supresión tiroidea exógena. En el estudio CDT, el 99% de los pacientes tenía un nivel de hormona estimulante de tiroides (TSH) basal menor a 0,5 mU/l. se observó elevación de los niveles de TSH por encima de 0,5 mU/l en el 41% de los pacientes tratados con Sorafenib en comparación con el 16% de los pacientes tratados con placebo. Para los pacientes con alteración de la supresión de TSH mientras recibían Sorafenib, la TSH media máxima fue de 1,6 mU/l y el 25% tenía niveles de TSH mayores a 4,4 mU/l.

Controlar los niveles de TSH mensualmente y ajustar la medicación de reemplazo de tiroides, según sea necesario, en los pacientes con CDT.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Sorafenib.

Se obtuvieron efectos genotóxicos positivos con Sorafenib en un ensayo in vitro en



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

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

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

Embarazo categoría D

El Sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. En ratas y conejos, el Sorafenib ha mostrado efectos teratogénicos y toxicidad embrio-fetal (incluyendo un incremento de pérdida post-implante, reabsorción, retardo esquelético y retardo de peso fetal). Los efectos ocurren a dosis considerablemente menores que las recomendadas para el humano de 400 mg dos veces por día (aproximadamente 500 mg/m²/día en base a la superficie corporal). Se observó el desarrollo de efectos adversos



intrauterinos a dosis $\geq 1,2$ mg/m²/día en ratas y 3,6 mg/m²/día en conejos (aproximadamente 0,008 veces el ABC observado en pacientes de cáncer a la dosis recomendada para humanos).

No fue definido para otras especies el NEANO (Nivel de Efectos Adversos No Observados) debido a que no se estudiaron dosis inferiores. No existen estudios adecuados y bien controlados de Sorafenib en mujeres embarazadas. Mujeres con potencial de concebir deben ser informadas para evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con SOLERASE. Si la droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con esta droga, la mujer tiene que ser concientizada del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

No se sabe si el Sorafenib es excretado por la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan por leche humana y debido al potencial de los efectos adversos serios del SOLERASE sobre lactantes, se deberá decidir interrumpir el amamantamiento o el tratamiento con la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sorafenib en pacientes pediátricos.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Warfarina

En algunos pacientes tratados con warfarina y terapia simultánea con Sorafenib se han descrito eventos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos de la RIN (Relación Internacional Normalizada). En los pacientes que toman concomitantemente warfarina deberán controlarse regularmente cambios del tiempo de protrombina, RIN y episodios hemorrágicos clínicos (ver “Reacciones Adversas” e “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Vía UGT1A1



El Sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de drogas que son sustratos de UGT1A1. Se recomienda precaución en la administración de SOLERASE conjuntamente con compuestos que se metabolizan/eliminan principalmente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecán).

El Sorafenib inhibe la glucuronización por el UGT1A1 (valor de K_i de $1\mu\text{M}$) y por la vía UGT1A9 (valor de K_i de $2\mu\text{M}$). Es de esperar un incremento en la exposición sistémica hacia los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9 cuando son administrados junto al Sorafenib. Cuando se administró con irinotecán, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67-120% del ABC de SN-38 y un incremento del 26-42% del ABC de irinotecán. No se conoce la significación clínica de estos resultados.

Docetaxel

Sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de docetaxel. Se recomienda precaución durante la coadministración de Sorafenib con docetaxel.

El docetaxel (75 o 100 mg/m² administrado cada 21 días), cuando es coadministrado con Sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día administrado desde el día 2 hasta el 19), con un intervalo de tres días en la administración de docetaxel, provocó un incremento del docetaxel de un 36 – 80% en el ABC y de un 16-32 % en la C_{max}.

Doxorrubicina

El Sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de doxorrubicina. Se recomienda precaución durante la coadministración de Sorafenib con doxorrubicina.

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

Se recomienda tener precauciones cuando se coadministre doxorubicina con Sorafenib. No se conoce la significación clínica de estos resultados.

Neomicina

La coadministración de neomicina, un agente antimicrobiano no-sistémico utilizado para erradicar la flora gastrointestinal, interfiere con el reciclado enterohepático de Sorafenib, resultando en una disminución en la exposición al Sorafenib. En voluntarios sanos



tratados con un régimen de neomicina durante 5 días, se redujo la biodisponibilidad promedio del Sorafenib en un 54%. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Los efectos de otros antibióticos no han sido estudiados, pero es muy probable que dependan de su capacidad para disminuir la actividad de la glucuronidasa.

Inductores de CYP3A4

La administración concomitante continua de Sorafenib y rifampicina disminuye el ABC del Sorafenib en un 37% (promedio). Otros inductores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, Hipericum perforatum, también conocido como la “Hierba de San Juan”, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y dexametasona) pueden asimismo, incrementar el metabolismo de Sorafenib y, por tanto, reducir sus concentraciones.

Inhibidores de CYP3A4 y sustratos de isoformas CYP

Datos *in vitro* indican que las interacciones farmacocinéticas de Sorafenib con los inhibidores de CYP3A4 son poco probables. Estudios con microsomas hepáticos humanos mostraron que es poco probable que Sorafenib altere el metabolismo de sustratos de las enzimas CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 *in vivo*, por ejemplo midazolam (sustrato de CYP3A4), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) y omeprazol (sustrato de CYP2C19). Estudios con microsomas hepáticos humanos mostraron que el Sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C9 con un valor K_i de 7-8 μM . Estudios sobre el posible efecto del Sorafenib sobre el metabolismo de la warfarina (sustrato del CYP2C9) sugieren que Sorafenib no inhibe el metabolismo de la warfarina *in vivo* (ver “Advertencias y precauciones”).

Estudios *in vitro*: Inducción de enzimas CYP: la actividad de CYP1A2 y CYP3A4, luego de tratar cultivos de hepatocitos humanos con Sorafenib, no fue alterada, por lo que es poco probable que el Sorafenib sea un inductor de CYP 1A2 o CYP3A4.

Fluorouracilo

Se observaron incrementos del 21% - 47% y disminuciones del 10% en las ABC de fluorouracilo cuando se coadministra con Sorafenib. Se recomienda tener precauciones cuando se co-administre SOLERASE con fluorouracilo/leucovorin.



Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8

El Sorafenib inhibe *in vitro* al CYP2B6 y CYP2C8 con valores K_i de 6 y 1-2 μM , respectivamente. Es de esperar una exposición sistémica hacia los sustratos de CYP2B6 y CYP2C8 cuando son administrados junto al Sorafenib. Se recomienda tener precauciones cuando se coadministre SOLERASE con sustratos de CYP2B6 y CYP2C8.

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

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

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 estudios clínicos se ha administrado Sorafenib conjuntamente con una serie de otros agentes antineoplásicos en sus regímenes de dosis habituales, incluidos gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, capecitabina, carboplatino, doxorubicina, docetaxel, irinotecán y ciclofosfamida. Sorafenib carece de efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de gemcitabina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o ciclofosfamida.

Paclitaxel/Carboplatino

La administración de paclitaxel (225 mg/m^2) y carboplatino (ABC = 6) con Sorafenib (\leq 400 mg dos veces por día), administrados con una separación de 3 días, resultó no tener efectos significativos en la farmacocinética de paclitaxel.

La coadministración de paclitaxel (225 mg/m^2 , 1 vez cada 3 semanas) y carboplatino



(ABC=6) con Sorafenib (400 mg dos veces por día sin separación del tratamiento con Sorafenib) resultó en un 47% de aumento de la exposición a Sorafenib, un 29% de incremento en la exposición a paclitaxel y un 50% de aumento en la exposición a 6-OH-paclitaxel. La farmacocinética de carboplatino no se vio afectada.

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

Capecitabina

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie (corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmoplantar de MedDRA) y erupción.

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

Trastornos cardiovasculares:

Frecuentes: insuficiencia cardiaca congestiva*; isquemia o infarto de miocardio *;

Poco frecuentes: crisis hipertensiva*;

Raro: prolongación del intervalo QT.



Trastornos dermatológicos:

Muy frecuentes: piel seca, exantema, alopecia, reacción cutánea mano-pie, eritema, prurito;

Frecuentes: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción, foliculitis, queratoacantomas/ carcinoma de células escamosas de piel, descamación de la piel, hiperqueratosis;

Poco frecuentes: eccema, eritema multiforme.

Raras: dermatitis por hipersensibilización a la radiación, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclástica, necrólisis epidérmica tóxica;

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: aumento de la lipasa, aumento de la amilasa, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento;

Frecuentes: mucositis, estomatitis (incluidas la sequedad de boca y glosodinia), dispepsia, disfagia, reflujo gastrointestinal;

Poco frecuentes: pancreatitis, gastritis, perforación gastrointestinal*. Las elevaciones de la lipasa son muy frecuentes; el diagnóstico de pancreatitis no se debe establecer únicamente sobre la base de unas cifras anormales de laboratorio.

Trastornos hepatobiliares:

Raros: hepatitis inducida por fármacos.

Trastornos generales:

Muy frecuentes: infección, hemorragia (incluyendo el tracto gastrointestinal* y el aparato respiratorio*, así como casos poco frecuentes de hemorragia cerebral*), astenia, dolor (incluidos el dolor de boca, tumoral y el dolor óseo), pirexia, disminución del apetito;

Frecuentes: trastorno seudogripal.

Trastornos hematológicos:

Muy frecuentes: leucopenia, linfopenia;

Frecuentes: anemia, neutrocitopenia, trombocitopenia;

Poco frecuentes: valor anormal de INR.

**Trastornos del sistema inmunológico:**

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, reacciones cutáneas y urticaria); reacción anafiláctica.

Raras: angioedema.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Muy frecuentes: anorexia, hipofosfatemia;

Frecuentes: aumentos pasajeros de las transaminasas, hipocalcemia, hipocalemia, hiponatremia, hipotiroidismo, Hipopotasemia, hipoglucemia,

Poco frecuentes: deshidratación, aumentos pasajeros de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina (incluida la ictericia), hipertiroidismo, colecistitis, colangitis.

Trastornos osteomusculares:

Muy frecuentes: artralgia;

Frecuentes: mialgias, espasmos musculares.

Raras: rabdomiólisis;

Trastornos del sistema nervioso y psiquiatría:

Frecuentes: depresión, disgeusia, neuropatía sensorial periférica;

Poco frecuentes: acúfenos o tinnitus, leucoencefalopatía posterior reversible*.

Frecuencia no conocida: encefalopatía

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: falla renal, proteinuria.

Raros: síndrome nefrótico.

Trastornos del aparato reproductor y mama:

Frecuentes: disfunción eréctil;

Poco frecuentes: ginecomastia.

Trastornos respiratorios:

Frecuentes: disfonía, rinorrea;



Poco frecuentes: eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial.

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

Reacciones adversas postcomercialización:

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

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

Hipersensibilidad: Angioedema.

Musculoesqueléticos: Rabdomiólisis.

Respiratorios: Eventos similares a una enfermedad pulmonar intersticial (que pueden hacer peligrar la vida o tener un desenlace mortal).

* Estas reacciones adversas pueden ser potencialmente mortales o mortales. Tales eventos son poco frecuentes o menos frecuentes que poco frecuentes.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe tratamiento específico para la sobredosis de Sorafenib.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o



comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

(011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas:

(011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30° C.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 112 Comprimidos recubiertos.

Certificado N°: 57.829

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.



Este Medicamento es Libre de Gluten



Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. de Entre Ríos -
República Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-82545144 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.14 08:45:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.14 08:45:09 -03:00



Información para el paciente

SOLERASE

SORAFENIB

Comprimidos recubiertos

200 mg

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE EMPLEAR
EL MEDICAMENTO.**

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE
PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MÉDICO O UN FARMACEUTICO.**

NO USE ESTE MEDICAMENTO SI NO SE LO RECETÓ UN MÉDICO.

**TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES POSIBLE
QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER EFICAZ.**



¿QUÉ CONTIENE SOLERASE?

Cada comprimido recubierto contiene: Sorafenib tosilato (equivalente a 200 mg de Sorafenib) 274 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Povidona, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Opadry.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE USA SOLERASE?

SOLERASE (Sorafenib Tosilato) es un medicamento antineoplásico para tratar cierto tipo de cáncer de hígado, riñón o tiroides.

En adultos

Se utiliza para tratar lo siguiente:

- Carcinoma hepatocelular (CHC, tipo de cáncer de hígado), no operable.
- Carcinoma de células renales (CCR, tipo de cáncer de riñón), avanzado.
- Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT, tipo de cáncer de tiroides) que ya no puede tratarse con yodo radioactivo, localmente recurrente o metastásico y progresivo.

En niños y adolescentes

No se ha estudiado SOLERASE en niños.

¿QUE CUIDADO DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Quiénes no deben tomar SOLERASE

No tome este medicamento si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a Sorafenib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.



Otras medidas de seguridad

Antes de someterse a alguna intervención quirúrgica (inclusive en el dentista) o a algún tratamiento de urgencia, informe al médico de que está tomando SOLERASE.

Niños y adolescentes

No es conveniente utilizar SOLERASE comprimidos en niños, ya que no se disponen de datos en pediatría.

Qué debo informar a mi médico antes de tomar SOLERASE

Antes de tomar SOLERASE, dígame a su médico si:

- tiene problemas hepáticos, además de cáncer de hígado.
- tiene problemas renales, además de cáncer de riñón.
- tiene problemas cardíacos.
- tiene dolor en el pecho.
- tiene presión arterial alta.
- tiene problemas de sangrado.
- tiene cáncer de tiroides; su médico monitoreará sus niveles de calcio y hormona tiroidea en sangre.
- tiene otro problema de salud.
- está embarazada o planea quedar embarazada.
- está amamantando.

Puedo tomar SOLERASE con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso aquellos adquiridos sin receta o de origen natural.

Hay algunos medicamentos que interfieren con la acción de SOLERASE, pudiendo aumentar los efectos adversos o disminuir la eficacia de Sorafenib.



- Medicamentos inductores de CYP3A4, como rifampicina, Hierba de San Juan, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y Dexametasona; reducen las concentraciones de Sorafenib.
- Medicamentos inhibidores de CYP3A4 y sustratos de Isoformas CYP, como ketoconazol, midazolam, dextrometorfano y omeprazol; no alteran el metabolismo de Sorafenib.
- Medicamentos antineoplásicos, carecen de efectos clínicamente relevantes sobre el Sorafenib.
- El tratamiento concomitante con doxorubicina produjo incrementos en el ABC de la doxorubicina.
- El tratamiento concomitante con docetaxel produjo incrementos en el ABC y concentración máxima de este último.
- Antibióticos como la neomicina, disminuyen la biodisponibilidad del Sorafenib.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

- Reacción cutánea de pies y manos: enrojecimiento, dolor, hinchazón o ampollas.
- Aumento de la presión arterial, debe controlarse la presión arterial durante las primeras 6 semanas de iniciar el tratamiento.
- Problemas cardíacos.
- Aumento de las posibilidades de sufrir hemorragias.
- Perforación del intestino.
- Problemas de cicatrización.
- Defectos de nacimiento o muerte de un bebé por nacer.

Otros efectos adversos pueden incluir:

- Erupción, enrojecimiento o comezón de la piel.
- Piel seca, dermatitis o descamación cutánea.
- Enrojecimiento en rostro o resto del cuerpo.



- Inflamación de los vasos de la piel que pueden resultar en una erupción (vasculitis leucocitoclástica).
- Afinamiento o caída del cabello.
- Diarrea, estreñimiento, náuseas y/o vómitos.
- Aftas bucales, boca inflamada, dolor en la lengua.
- Distorsión del sentido del gusto (disgeusia).
- Secreción nasal fluida (rinorrea).
- Acidez estomacal.
- Alteración de la voz (disfonía).
- Debilidad y cansancio.
- Pérdida del apetito, pérdida de peso.
- Dolor en manos y pies.
- Dolor articular o muscular, espasmos musculares.
- Dolores abdominales.
- Inflamación del hígado que puede ocasionar náuseas, vómito, dolor abdominal e ictericia.
- Fiebre, infección.
- Desgarros musculares anormales que pueden producir problemas renales (rabdomiolisis).
- Inflamación en los folículos pilosos (foliculitis).
- Engrosamiento de la capa externa de la piel (hiperqueratosis).
- Cáncer de piel.
- Cambios en resultados de análisis sanguíneos: recuentos bajos de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas), aumento transitorio de transaminasas, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia (sodio en sangre bajo), proteinuria.

¿COMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

La vía de administración de este producto es oral.

El médico que trate a usted o a su hijo, deberá ser un profesional experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.



Tome SOLERASE exactamente como se lo indicó su médico, a las horas del día que correspondan, respetando la dosis y duración. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico. No exceda la dosis recomendada.

SOLERASE debe tomarse con agua, con el estómago vacío, preferentemente 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con SOLERASE.

No cambie la dosis como tampoco suspenda la administración de SOLERASE sin consultar previamente a su médico.

Si su hijo toma SOLERASE, el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y la dosis correcta según la edad y el peso de su hijo.

Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis

Si olvidó tomar una dosis, tómela lo antes posible. Si no se acuerda hasta el momento en que debe tomar la siguiente dosis, saltee la dosis olvidada y retome su programa de dosificación habitual. No tome una dosis doble de SOLERASE para recompensar la olvidada. Si olvidó tomar varias dosis, debe contactar con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con SOLERASE

No interrumpa el tratamiento con SOLERASE de forma brusca sin antes consultar con su médico. Su médico le indicará cuándo y cómo puede dejar de tomar este medicamento, suspender el tratamiento de forma brusca puede producir efectos adversos importantes. Si su médico decide interrumpirle el tratamiento, éste lo hará de manera gradual reduciendo la dosis progresivamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

Los principales síntomas de sobredosis son diarrea y eventos dermatológicos.



Ante la eventualidad de una sobredosis, consultar inmediatamente a su médico o farmacéutico o concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Intoxicaciones:

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

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica):

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO SÓLO BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA.**

FORMA DE CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30 °C.



PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.829



Este Medicamento es Libre de Gluten

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión:/...../.....



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-82545144 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.14 08:45:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.14 08:45:28 -03:00



Proyecto de Rótulo: Envase Secundario

SOLERASE

SORAFENIB

**Comprimidos
200 mg**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina



Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene: Sorafenib tosilato (equivalente a 200 mg de Sorafenib) 274 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Almidón glicolato de sodio, Povidona, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Opadry.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.829

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE SER REPETIDO SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA INFERIOR A 30° C.



Este Medicamento es Libre de Gluten



Presentación: Envase conteniendo 112 comprimidos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-82545144 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.17 07:20:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.17 07:20:26 -03:00



Proyecto de Rótulo: Envase Primario Blíster

SOLERASE

SORAFENIB
200 mg



Lote N°:

Fecha de vencimiento:



Este Medicamento es Libre de Gluten

Presentación: Blíster conteniendo 7 comprimidos



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-82545144 ROT PRIM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.17 07:20:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.17 07:20:37 -03:00