



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-119291988-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2023-119291988-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SONEFRAN / SORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / SORAFENIB 200mg (Como Sorafenib Tosilato 274 mg); aprobada por Certificado N° 58.233.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO LKM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SONEFRAN / SORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / SORAFENIB 200mg (Como Sorafenib Tosilato 274 mg); el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2024-07608416-APN-DERM#ANMAT e IF-2024-07608280-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-07608209-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-07608127-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.233, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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-2023-119291988-APN-DGA#ANMAT

Js-nm

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

Sonefran®

Sorafenib (como tosilato) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote N°:

Vencimiento:

Fecha última revisión: octubre 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119291988 ROT

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:07:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:07:13 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

Sonfren ®

Sorafenib (como tosilato) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes:

Celulosa microcristalina PH101, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Oxido Rojo CI 77491, Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

112 comprimidos recubiertos (4 blisters por 28 comprimidos recubiertos).

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

“Este medicamento debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos oncológicos”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ...

LABORATORIO LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

Elaborado alternativamente en: Lynch 3461/63, C.A.B.A. CP: 1437.

Elaborado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch3461/63, CABA,

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda; Pcia. de
, Buenos Aires

Acondicionamiento primario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de
Buenos Aires

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de
Buenos Aires

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de
Buenos Aires

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: Octubre 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119291988 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:56 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

SONEFRAN

SORAFENIB

Comprimidos recubiertos 200 mg

Via oral

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

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

ACCION TERAPEÚTICA:

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01 EX02

INDICACIONES:

Carcinoma hepatocelular:

Sonefran[®] (Sorafenib) está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Carcinoma de células renales:

Sonefran[®] (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

Sonefran® (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:

Mecanismo de acción:

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS :

Absorción y distribución

Según estudios clínicos publicados tras la administración de los comprimidos de Sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38 - 49 %, cuando se compara con una solución oral. No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Después de la administración oral, sorafenib alcanza picos plasmáticos en aproximadamente 3 horas. Con una comida rica en grasas, la absorción de sorafenib se reduce en un 30 %, en comparación con la administración en ayunas.

Cuando la dosis supera los 400 mg administrados dos veces al día, la C_{max} media y el AUC aumentan por debajo de un incremento proporcional. 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 entre 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.

Se han evaluado las concentraciones en estado estacionario en pacientes con CDT, CCR y CH al administrar 400mg dos veces al día de Sorafenib. Se ha observado que los pacientes que poseen CDT, poseen la concentración media mas alta, aproximadamente el doble de la observada en los pacientes con CCR y CH, aunque la variabilidad fue alta para todos los tipos de tumor. Se desconoce el motivo de la concentración aumentada en los pacientes con CDT.

Biotransformación y eliminación

Según revisión bibliográfica la semivida de eliminación de Sorafenib es de aproximadamente 25 - 48 horas. Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado pasando por un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronización mediada por UGT1A9. Los conjugados de Sorafenib pueden ser escindidos en el tracto gastrointestinal por la actividad de las glucuronidasas bacterianas, permitiendo la reabsorción del principio activo no conjugado. La coadministración de neomicina ha demostrado que interfiere con este proceso, disminuyendo la biodisponibilidad media de Sorafenib en un 54%.

Sorafenib posee alrededor del 70 al 85 % de los analitos circulantes en plasma en estado estacionario. Se han identificado hasta 8 metabolitos provenientes 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 fue recuperado en 14 días, llegándose a eliminar hasta el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. La proporción de Sorafenib inalterado alcanzó un 51% de la dosis y se pudo observar en heces, pero no en orina, indicando que la excreción biliar del principio activo inalterado puede contribuir a la eliminación de Sorafenib.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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

Raza

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

Insuficiencia renal

Según estudios clínicos publicados de Fase I, la exposición en estado estacionario al Sorafenib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en comparación con las exposiciones en pacientes con una función renal normal. En un ensayo de farmacología clínica (dosis única de 400 mg de Sorafenib), no se observó una relación entre la exposición a Sorafenib y la función renal en pacientes con la función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

No se dispone de datos en pacientes que requieren diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes que padecen de 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 evidencia científica 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.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN . MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con Sonefran[®] (Sorafenib) debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada de Sonefran[®] en adultos es de 400 mg de Sorafenib (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg).

El tratamiento se debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que el tratamiento produzca toxicidad inaceptable.

Ajustes de la posología

En el caso que se sospeche alguna de las reacciones adversas, estas pueden hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Sorafenib.

Cuando sea necesario disminuir la dosis durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CH) y el carcinoma de células renales (CCR) avanzado, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg de Sorafenib una vez al día.

Cuando sea necesario disminuir la dosis de Sorafenib durante el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), ésta debe reducirse a 600 mg de Sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg y un comprimido de 200 mg separados por un intervalo de doce horas).

Si es necesaria una disminución adicional de la dosis, puede reducirse a 400 mg de Sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg separados por un intervalo de doce horas), y si es necesario una reducción adicional, a un comprimido de 200 mg una vez al día. Tras la mejoría de las reacciones adversas no hematológicas, puede aumentarse la dosis de Sorafenib.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

No se dispone de datos en pacientes que requieran diálisis.

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda administrar Sorafenib fuera de las comidas o con una comida moderada o baja en grasas. Si el paciente tiene intención de tomar una comida rica en grasas, deben administrarse los comprimidos de Sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Toxicidades dermatológicas

Entre las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes de Sorafenib se encuentra la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el exantema. Estos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT (*Common Toxicity Criteria* – Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con Sorafenib. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de Sorafenib o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Sorafenib.

Hipertensión

Según revisión bibliográfica: En los pacientes tratados con Sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Por lo general la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al principio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar. Es importante recalcar que 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.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en los pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Es importante que antes de iniciar el tratamiento con Sorafenib, este riesgo se tome en cuenta de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Hipoglucemia

Se han notificado casos en los cuales se ha producido una disminución de los niveles de glucosa en sangre durante el tratamiento con Sorafenib, en algunos casos clínicamente sintomáticos y que requirieron hospitalización debido a la pérdida de conocimiento. En caso de hipoglucemia sintomática, el tratamiento con Sorafenib debe interrumpirse temporalmente. Es importante que los niveles de glucosa se controlen de forma regular para evaluar si es necesario un ajuste de dosis de la medicación antidiabética.

Hemorragia

Hay casos reportados en los que advierten que 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 del tratamiento con Sorafenib.

Isquemia cardiaca y/o infarto

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Sorafenib (4,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%). Por otro lado, en otro estudio la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento fue de 2,7% en el grupo con Sorafenib comparado con el 1,3% en el grupo con placebo. Cabe destacar que los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de estos ensayos. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Sorafenib en pacientes que desarrollan isquemia cardiaca y/o infarto.

Prolongación del intervalo QT

Según revisión bibliográfica: Se ha demostrado que Sorafenib produce una prolongación del intervalo QT/QTc, que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Por lo tanto, se recomienda usar Sorafenib con precaución en pacientes que han, o pueden desarrollar una prolongación del QT, es decir, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes tratados con altas dosis acumulativas de antraciclina, pacientes que están tomando ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que conlleven la prolongación del intervalo QT, y aquellos con alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia, o hipomagnesemia.

En los casos que se utiliza Sorafenib en este tipo de pacientes, debe considerarse una monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio).

Perforación gastrointestinal

En los pacientes con tratamiento con Sorafenib se ha notificado en menos del 1% que hayan cursado con

perforación gastrointestinal, por lo que se lo considera como un efecto adverso poco frecuente. En algunos casos este efecto no se asoció a un tumor intraabdominal aparente. En estos casos la terapia con Sorafenib debe interrumpirse.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han reportado casos de SLT, algunos fatales, en pacientes tratados con Sorafenib durante la vigilancia post comercialización. Los factores de riesgo para SLT incluyen elevada carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. En estos pacientes se debería realizar un monitoreo estrecho, tratar prontamente según lo indicado clínicamente y considerar una hidratación profiláctica.

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

Ciertos pacientes que han recibido warfarina durante el tratamiento con Sorafenib, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR - International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos clínicos.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con sorafenib. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con sorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida.

Población de edad avanzada

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

Interacciones fármaco-fármaco

Se recomienda precaución al administrar Sorafenib en conjunto con compuestos que se metabolizan /eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecan) o UGT1A9. Se recomienda precaución al administrar Sorafenib junto 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 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 comenzar el tratamiento, se recomienda a los médicos que evalúen cuidadosamente el pronóstico de cada paciente considerando el tamaño máximo de la lesión, los síntomas relacionados con la enfermedad y la velocidad de progresión.

El tratamiento de las presuntas reacciones adversas al fármaco puede precisar una interrupción transitoria del tratamiento con sorafenib o una reducción de su dosis.

Se recomienda realizar evaluaciones repetidas del beneficio y el riesgo teniendo en cuenta la actividad antitumoral y la tolerabilidad.

Hemorragia en el CDT

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

Hipocalcemia en el CDT

Cuando se use Sorafenib en pacientes con CDT, se recomienda realizar una monitorización regular de las concentraciones sanguíneas de calcio. En ensayos clínicos, la hipocalcemia fue más frecuente y grave en los pacientes con CDT, especialmente con antecedentes de hipoparatiroidismo, que en los pacientes con carcinoma de células renales o hepatocelular. Se produjo hipocalcemia de grados 3 y 4 en el 6,8% y el 3,4% de los pacientes con CDT tratados con Sorafenib.

La hipocalcemia grave debe corregirse para prevenir complicaciones como la prolongación del intervalo QT o las torsades de pointes.

Supresión de la TSH en el CDT

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

PRECAUCIONES:

Precauciones generales:

• *Interacciones*

Inductores de enzimas metabólicas

De acuerdo con la bibliografía la administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una única dosis 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 aumentar el metabolismo de Sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de Sorafenib.

Inhibidores de CYP3A4

La administración de una vez al día durante 7 días de Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, a voluntarios varones sanos no alteró el AUC media de una única dosis de 50 mg de Sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de Sorafenib con

inhibidores de CYP3A4.

Sustratos de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9

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

Además, 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 conjunta 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 quiere decir 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 estos enzimas.

Sustratos de P-gp

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

Combinación con otros agentes antineoplásicos

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

Paclitaxel/carboplatino

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

Estos datos resumen que no son necesarios ajustes de dosis cuando paclitaxel y carboplatino son administrados en conjunto con Sorafenib con una interrupción de 3 días de la dosis de Sorafenib (dos días antes y el día de la administración de paclitaxel/carboplatino). Se desconoce el significado clínico de los incrementos de la exposición de Sorafenib y paclitaxel, tras la coadministración con Sorafenib sin una interrupción de dosis.

Capecitabina

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

Docetaxel

Se recomienda precaución al administrar Sorafenib en conjunto con docetaxel.

Combinación con otros agentes

Neomicina

La administración conjunta de neomicina, un agente antimicrobiano no sistémico utilizado para erradicar la flora gastrointestinal, afecta al ciclo enterohepático de Sorafenib, resultando en una disminución de la exposición a Sorafenib.

• ***Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:***

Fertilidad

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

• **Embarazo:**

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

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

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

• **Lactancia:**

No se tiene información si Sorafenib es excretado en la leche humana. Se sabe que en animales, Sorafenib y/o sus metabolitos fueron excretados en la leche materna, según estudios publicados. Considerando que

varios fármacos son excretados en la leche materna y debido a que los efectos de sorafenib en los lactantes no han sido estudiados, se deberá discontinuar la lactancia materna durante el tratamiento con sorafenib.

• **Empleo en pediatría:**

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

• **Empleo en ancianos:**

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

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

• **Uso en casos de insuficiencias hepática y renal:**

Insuficiencia renal

Según estudios clínicos publicados de Fase I, la exposición en estado estacionario al Sorafenib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en comparación con las exposiciones en pacientes con una función renal normal. En un ensayo de farmacología clínica (dosis única de 400 mg de Sorafenib), no se observó una relación entre la exposición a Sorafenib y la función renal en pacientes con la función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

No se dispone de datos en pacientes que requieren diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) e insuficiencia hepática con Child-Pugh A o B (leve a moderada), los valores de exposición fueron comparables y se situaron dentro del rango de exposición observado en pacientes sin alteraciones hepáticas. La farmacocinética (PK) de sorafenib en pacientes no HCC Child-Pugh A y B fue similar a la PK en voluntarios sanos. No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C (grave). Sorafenib se elimina principalmente por vía hepática y la exposición puede estar incrementada en esta población de pacientes.

• **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.**

No hay indicios de que los pacientes bajo el tratamiento de 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 eritrodismestesia palmo-plantar en MedDRA) y exantema.

En la tabla 1, se enumeran las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección	Foliculitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	leucopenia neutropenia anemia trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria) reacción anafiláctica	angioedema	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	hipertiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hipofosfatemia	hipocalcemia hipopotasemia hiponatremia	deshidratación		síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos		Depresión			
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía sensorial periférica disgeusia	Leucoencefalopatía posterior reversible*		encefalopatía ^o
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardíaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	Hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	Crisis hipertensivas*		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinorrea disfonía	Acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc)		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea náuseas vómitos estreñimiento	Estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) dispepsia disfagia enfermedad de reflujo gastroesofágico	Pancreatitis gastritis perforaciones gastrointestinales*		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis	Hepatitis inducida por fármacos *	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Piel seca exantema alopecia reacción cutánea mano-pie** eritema prurito	Queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel dermatitis exfoliativa acné descamación de la piel hiperqueratosis	Eccema eritema multiforme	Dermatitis por hipersensibilización a la radiación síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocitoclástica necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia espasmos musculares		Rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal proteinuria		Síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	Ginecomastia		

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea) fiebre	Astenia enfermedad tipo gripe inflamación de las mucosas			
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso Aumento amilasa Aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre Anomalías en INR, Anomalías en el nivel de protrombina		

* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. Estas reacciones son poco frecuentes o de frecuencia inferior.

** La reacción cutánea mano-pie corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA.

° Se han notificado casos en la post-comercialización.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos

Insuficiencia cardíaca congestiva: En ensayos clínicos, la insuficiencia cardíaca congestiva fue notificada como un acontecimiento adverso en 1,9% de los pacientes tratados con Sorafenib. Los acontecimientos adversos como insuficiencia cardíaca congestiva se notificaron en 1,7% de los pacientes tratados con Sorafenib.

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

Alteraciones en pacientes con Carcinoma Hepatocelular y Carcinoma de células renales

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

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

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

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

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

Alteraciones en las pruebas de laboratorio en pacientes con CDT

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

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) 4654-6648/658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACION:

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 58.233

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Director Técnico: Farmacéutica M. Yanina Sanchez.

Elaborado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch3461/63, CABA,

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda; Pcia. de , Buenos Aires

Acondicionamiento primario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de

Buenos Aires

Fecha de la Última Revisión: Octubre, 2023.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119291988 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:47 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica

SONEFran

SORAFENIB

**Comprimidos recubiertos 200 mg
Vía Oral**

FORMULA CUALITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Sorafenib (como Sorafenib Tosilato 274,0 mg): 200 mg
Excipientes: Celulosa Microcristalina PH101; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilmetilcelulosa E15; Laurilsulfato de Sodio; Estearato de Magnesio; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco; Oxido de Hierro Rojo CI 77491

1) *¿Qué es Sonefran® (Sorafenib) y para que se utiliza?*

Sonefran® (Sorafenib) se utiliza en el tratamiento de:

- Cáncer hepático (*carcinoma hepatocelular*).
- 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.
- Cáncer de tiroides (*carcinoma diferenciado de tiroides*).

Sonefran® (sorafenib) es un *inhibidor multiquinasa*. Actúa enlenteciendo la tasa de crecimiento de las células cancerosas e interrumpiendo el aporte de sangre que permite el crecimiento de las células cancerosas.

2) *¿Qué es lo que debo saber antes de tomar y durante el tratamiento de Sonefran® (Sorafenib)?*

- *¿Quiénes no deben tomar Sonefran (sorafenib)?*

Personas alérgicas al sorafenib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

- *¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Sonefran® (Sorafenib)?*

Antes de tomar **Sonefran® (Sorafenib)**, dígame a su médico:

Si usted tiene problemas en el hígado, riñones, corazón.

Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.

Si usted está amamantando.

Si usted tiene otro problema de salud.

En especial, informe a su médico:

- **Si usted llegara a experimentar problemas cutáneos**, ya que **Sonefran® (Sorafenib)** puede dar lugar a exantemas y/o reacciones cutáneas, sobre todo en pies y manos. Su médico podría tratar estas afecciones. En caso contrario, su médico podría interrumpir de manera transitoria o completamente el tratamiento.
- **Si usted padece hipertensión**. **Sonefran® (Sorafenib)** puede aumentar la presión arterial. Su médico deberá controlar su presión arterial y le administraría un medicamento para tratarla.
- **Si usted tiene o ha tenido un aneurisma** (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) **o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo**.
- **Si usted tiene diabetes**. Los niveles de azúcar en sangre en pacientes diabéticos debes ser controlados de forma periódica con el fin de evaluar si es necesario un ajuste de dosis del medicamento antidiabético para minimizar el riesgo de niveles bajos de azúcar en sangre.
- **Si usted padece problemas hemorrágicos o está tomando warfarina o fenprocumona**. El tratamiento con **Sonefran® (Sorafenib)** puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragias. Si está tomando warfarina o fenprocumona, medicamentos que previenen la formación de coágulos en la sangre, puede tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias.
- **Si usted padece dolores torácicos o problemas cardíacos**. Su médico decidirá si interrumpir transitoria o completamente el tratamiento.
- **Si usted padece un trastorno del corazón**, como una señal eléctrica anormal denominada “prolongación del intervalo QT”.
- **Si usted se va a someterse a una intervención quirúrgica o si ha sido sometido recientemente a cirugía**. **Sonefran® (Sorafenib)** puede influir en la cicatrización de la herida. Normalmente, debe interrumpir su tratamiento con **Sonefran® (Sorafenib)** si va a someterse a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuando volver a reiniciar el tratamiento.
- **Si usted está tomando irinotecan o docetaxel**, que también son medicamentos anticancerígenos. **Sonefran® (Sorafenib)** puede incrementar los efectos y por sobre todo, los efectos adversos de estos medicamentos.
- **Si usted está tomando neomicina u otros antibióticos**. Tenga en cuenta que el efecto de **Sonefran® (Sorafenib)** puede disminuir.
- **Si usted tiene insuficiencia hepática grave**. Puede experimentar efectos adversos más graves cuando toma este medicamento.
- **Si usted tiene insuficiencia renal**. Su médico le controlará el equilibrio de líquidos y electrolitos.
- **Si usted se encuentra en un periodo de fertilidad**. **Sonefran® (Sorafenib)** puede reducir la fertilidad masculina y femenina. Si es su caso, consulte a su médico.
- Durante el tratamiento pueden producirse **orificios en las paredes del intestino** (*perforación gastrointestinal*) . En este caso su médico interrumpirá el tratamiento.
- **Si usted tiene cáncer de tiroides**. Su médico controlará las concentraciones sanguíneas de calcio y hormonas tiroideas.
- **Si usted experimenta los siguientes síntomas, póngase en contacto con su médico inmediatamente,**

ya que puede tratarse de una situación potencialmente mortal: náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, opacidad de la orina y cansancio. La causa puede ser un conjunto de complicaciones metabólicas que pueden producirse durante el tratamiento del cáncer como resultado de los productos de degradación de las células cancerosas que mueren [síndrome de lisis tumoral (SLT)] y pueden provocar cambios en la función renal y una insuficiencia renal aguda .

Consulte con su médico, si alguno de estos aspectos le afectan a usted. Puede ser necesario efectuar un tratamiento de los mismos o su médico puede decidir que ha de modificar su dosis **Sonefran® (Sorafenib)** o interrumpir completamente el tratamiento

Niños y adolescentes

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

Embarazo y lactancia

Evite quedarse embarazada durante el tratamiento con Sonefran® (Sorafenib). Si puede quedar embarazada, durante el tratamiento, utilice métodos anticonceptivos adecuados. Si usted llegara a quedar embarazada durante el tratamiento con **Sonefran® (Sorafenib)**, informe inmediatamente a su médico quién decidirá si debe continuar con el tratamiento.

Durante el tratamiento con Sonefran® (Sorafenib) no debe dar el pecho a su bebé ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo de su bebé

- ¿Puedo tomar Sonefran® (Sorafenib) con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

Medicamentos bajo receta

Medicamentos de venta libre

Suplementos a base de hierbas

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

- Rifampicina, neomicina u otros medicamentos utilizados para tratar infecciones (**antibióticos**)
- Hierba de San Juan, un tratamiento a base de plantas medicinales para la **depresión**
- Fenitoína, carbamacepina o fenobarbital, tratamientos para la **epilepsia** y otras patologías
- Dexametasona, un **corticosteroide** utilizado en diferentes patologías
- Warfarina o fenprocumona, anticoagulantes utilizados para **prevenir la formación de coágulos de sangre**
- Doxorubicina, capecitabina, docetaxel, paclitaxel e irinotecan, que son **tratamientos contra el cáncer**
- Digoxina, un tratamiento para la **insuficiencia cardíaca** leve o moderada

3) ¿Cómo debo tomar Sonefran® (Sorafenib)?

La vía de administración de este producto es oral.

Es importante que tome **Sonefran® (Sorafenib)** exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Usted puede tomar **Sonefran® (Sorafenib)** ya sea con o sin alimentos.

No debe consumir alcohol mientras se encuentra en tratamiento con **Sonefran® (Sorafenib)**.

No debe cambiar la dosis, como así tampoco suspenda la administración de **Sonefran® (Sorafenib)** sin consultar primero con su médico.

La dosis recomendada de **Sonefran® (Sorafenib)** en adultos es de dos comprimidos de 200 mg, dos veces al día. Esto equivale a una dosis diaria de 800 mg o cuatro comprimidos al día.

Los comprimidos de **Sonefran® (Sorafenib)** deben tomarse con un vaso de agua alejado del horario de las comidas o con una comida baja o moderada en grasas. No tome este medicamento con una comida rica en grasas, ya que esto reduce la eficacia de sorafenib. Si tiene intención de tomar una comida rica en grasas, tenga en cuenta que debe tomar los comprimidos de **Sonefran® (Sorafenib)** al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida.

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

Es importante que este medicamento sea tomado a la misma hora cada día para que haya una cantidad estable en sangre.

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

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de **Sonefran® (Sorafenib)**, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Consulte inmediatamente con su médico si usted ha tomado una dosis superior a la prescrita. La ingesta excesiva de **Sonefran® (Sorafenib)** aumenta la probabilidad de que se presenten efectos adversos o que aumente la gravedad de los mismos, en especial diarrea o problemas cutáneos. Su médico puede indicarle suspender la toma de este medicamento.

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

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

4) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Sonefran® (Sorafenib)?

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- diarrea
- dolor (incluyendo dolores bucales, dolores abdominales, dolor de cabeza, dolores óseos, dolor tumoral)
- dolores articulares (*artralgias*)

- estreñimiento
- falta de apetito (*anorexia*)
- fiebre
- hipertensión o aumentos de la presión arterial (*hipertensión*)
- infecciones
- hemorragias (incluido sangrado en cerebro, pared intestinal y vías respiratorias)
- náuseas
- palmas y plantas de los pies enrojecidos o doloridos (*reacción cutánea mano – pie*)
- pérdida de cabello (*alopecia*)
- pérdida de peso
- piel seca
- prurito o exantema
- sensación de debilidad o cansancio (*fatiga*)
- vómitos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de las mamas (*ginecomastia*)
- deshidratación

- dolor abdominal provocado por pancreatitis, inflamación de la vesícula biliar y/o los conductos biliares.
- dificultad para respirar (*enfermedad pulmonar*)
- eccema
- hiperactividad de la glándula tiroides (*hipertiroidismo*)
- inflamación de la pared gástrica (*gastritis*)
- inflamación reversible de la parte posterior del cerebro, que puede asociarse a dolor de cabeza, consciencia alterada, ataques y síntomas visuales incluyendo pérdida de la visión (*leucoencefalopatía posterior reversible*)
- piel u ojos amarillos (*ictericia*) causados por niveles elevados de pigmentos biliares (*hiperbilirrubinemia*)
- múltiples erupciones cutáneas (*eritema multiforme*)
- presión arterial anormalmente alta
- perforación en la pared del intestino (*perforación gastrointestinal*)
- reacción alérgica grave repentina (*reacción anafiláctica*)
- reacciones de tipo alérgico (inclusive reacciones cutáneas y ronchas)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- daño en los riñones que hace que pierdan grandes cantidades de proteína (*síndrome nefrótico*)
- degradación muscular anormal que puede conducir a problemas renales (*rabdomiólisis*)
- inflamación del hígado que puede conducir a náuseas, vómito, dolor abdominal y coloración amarilla de la piel (*hepatitis inducida por fármacos*)
- inflamación de los vasos de la piel que puede causar erupción (*vasculitis leucocitoclástica*)
- una erupción con aspecto de quemadura solar, que puede ocurrir en la piel que se haya expuesto antes a radioterapia y puede ser grave (*dermatitis por hipersensibilidad a la radiación*)
- reacciones graves en la piel y /o membranas mucosas que puede incluir ampollas dolorosas o fiebre, incluido un desprendimiento extenso de la piel (*Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica*)
- reacción alérgica con hinchazón de la piel (por ej. cara, lengua) que puede causar dificultad para respirar o tragar (*angioedema*)
- ritmo anormal del corazón (*prolongación QT*)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarramiento de la pared de un vaso sanguíneo (*aneurismas y disecciones arteriales*).
- función cerebral dañada que puede estar asociada con, por ejemplo somnolencia, cambios de comportamiento o confusión (*encefalopatía*)
- náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, opacidad de la orina y cansancio (*síndrome de lisis tumoral [SLT]*)

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

5) ¿Cómo debo conservar Sonefran® (Sorafenib)?

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

6) Información adicional

Conducción y uso de máquinas

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

Sonefran® (Sorafenib) contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este folleto resume la información más importante de Sonefran® (Sorafenib), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase esta dañado.

Ud. puede tomar Sonefran® (Sorafenib) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Sonefran® (Sorafenib) luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 58.233

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Director Técnico: Farmacéutica M. Yanina Sanchez.

Elaborado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.

Acondicionamiento primario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en :

LABORATORIO LKM S.A., Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires .

Fecha de la Última Revisión: Octubre, 2023.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119291988 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:37 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

Sonefran®

Sorafenib (como tosilato) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lote N°:

Vencimiento:

Fecha última revisión: octubre 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119291988 ROT

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:07:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:07:13 -03:00

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

Sonfren ®

Sorafenib (como tosilato) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes:

Celulosa microcristalina PH101, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Oxido Rojo CI 77491, Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

112 comprimidos recubiertos (4 blisters por 28 comprimidos recubiertos).

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

**“Este medicamento debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el
uso de agentes quimioterapéuticos oncológicos”**

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ...

LABORATORIO LKM S.A.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

Elaborado alternativamente en: Lynch 3461/63, C.A.B.A. CP: 1437.

Elaborado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch3461/63, CABA,

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda; Pcia. de
, Buenos Aires

Acondicionamiento primario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de
Buenos Aires

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de
Buenos Aires

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de
Buenos Aires

Lote:

Vencimiento:

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha última revisión: Octubre 2023



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119291988 ROT SEC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:56 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

SONEFRAN

SORAFENIB

Comprimidos recubiertos 200 mg

Via oral

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

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

ACCION TERAPEÚTICA:

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01 EX02

INDICACIONES:

Carcinoma hepatocelular:

Sonefran[®] (Sorafenib) está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Carcinoma de células renales:

Sonefran[®] (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

Sonefran® (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:

Mecanismo de acción:

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS :

Absorción y distribución

Según estudios clínicos publicados tras la administración de los comprimidos de Sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38 - 49 %, cuando se compara con una solución oral. No se conoce la biodisponibilidad absoluta. Después de la administración oral, sorafenib alcanza picos plasmáticos en aproximadamente 3 horas. Con una comida rica en grasas, la absorción de sorafenib se reduce en un 30 %, en comparación con la administración en ayunas.

Cuando la dosis supera los 400 mg administrados dos veces al día, la C_{max} media y el AUC aumentan por debajo de un incremento proporcional. 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 entre 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.

Se han evaluado las concentraciones en estado estacionario en pacientes con CDT, CCR y CH al administrar 400mg dos veces al día de Sorafenib. Se ha observado que los pacientes que poseen CDT, poseen la concentración media mas alta, aproximadamente el doble de la observada en los pacientes con CCR y CH, aunque la variabilidad fue alta para todos los tipos de tumor. Se desconoce el motivo de la concentración aumentada en los pacientes con CDT.

Biotransformación y eliminación

Según revisión bibliográfica la semivida de eliminación de Sorafenib es de aproximadamente 25 - 48 horas. Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado pasando por un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronización mediada por UGT1A9. Los conjugados de Sorafenib pueden ser escindidos en el tracto gastrointestinal por la actividad de las glucuronidasas bacterianas, permitiendo la reabsorción del principio activo no conjugado. La coadministración de neomicina ha demostrado que interfiere con este proceso, disminuyendo la biodisponibilidad media de Sorafenib en un 54%.

Sorafenib posee alrededor del 70 al 85 % de los analitos circulantes en plasma en estado estacionario. Se han identificado hasta 8 metabolitos provenientes 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 fue recuperado en 14 días, llegándose a eliminar hasta el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. La proporción de Sorafenib inalterado alcanzó un 51% de la dosis y se pudo observar en heces, pero no en orina, indicando que la excreción biliar del principio activo inalterado puede contribuir a la eliminación de Sorafenib.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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

Raza

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

Insuficiencia renal

Según estudios clínicos publicados de Fase I, la exposición en estado estacionario al Sorafenib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en comparación con las exposiciones en pacientes con una función renal normal. En un ensayo de farmacología clínica (dosis única de 400 mg de Sorafenib), no se observó una relación entre la exposición a Sorafenib y la función renal en pacientes con la función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

No se dispone de datos en pacientes que requieren diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes que padecen de 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 evidencia científica 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.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN . MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con Sonefran[®] (Sorafenib) debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias contra el cáncer.

Posología

La dosis recomendada de Sonefran[®] en adultos es de 400 mg de Sorafenib (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg).

El tratamiento se debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que el tratamiento produzca toxicidad inaceptable.

Ajustes de la posología

En el caso que se sospeche alguna de las reacciones adversas, estas pueden hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Sorafenib.

Cuando sea necesario disminuir la dosis durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CH) y el carcinoma de células renales (CCR) avanzado, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg de Sorafenib una vez al día.

Cuando sea necesario disminuir la dosis de Sorafenib durante el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), ésta debe reducirse a 600 mg de Sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg y un comprimido de 200 mg separados por un intervalo de doce horas).

Si es necesaria una disminución adicional de la dosis, puede reducirse a 400 mg de Sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg separados por un intervalo de doce horas), y si es necesario una reducción adicional, a un comprimido de 200 mg una vez al día. Tras la mejoría de las reacciones adversas no hematológicas, puede aumentarse la dosis de Sorafenib.

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

No se dispone de datos en pacientes que requieran diálisis.

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda administrar Sorafenib fuera de las comidas o con una comida moderada o baja en grasas. Si el paciente tiene intención de tomar una comida rica en grasas, deben administrarse los comprimidos de Sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Toxicidades dermatológicas

Entre las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes de Sorafenib se encuentra la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el exantema. Estos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT (*Common Toxicity Criteria* – Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con Sorafenib. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de Sorafenib o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Sorafenib.

Hipertensión

Según revisión bibliográfica: En los pacientes tratados con Sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Por lo general la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al principio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar. Es importante recalcar que 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.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) en los pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Es importante que antes de iniciar el tratamiento con Sorafenib, este riesgo se tome en cuenta de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Hipoglucemia

Se han notificado casos en los cuales se ha producido una disminución de los niveles de glucosa en sangre durante el tratamiento con Sorafenib, en algunos casos clínicamente sintomáticos y que requirieron hospitalización debido a la pérdida de conocimiento. En caso de hipoglucemia sintomática, el tratamiento con Sorafenib debe interrumpirse temporalmente. Es importante que los niveles de glucosa se controlen de forma regular para evaluar si es necesario un ajuste de dosis de la medicación antidiabética.

Hemorragia

Hay casos reportados en los que advierten que 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 del tratamiento con Sorafenib.

Isquemia cardiaca y/o infarto

En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Sorafenib (4,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%). Por otro lado, en otro estudio la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento fue de 2,7% en el grupo con Sorafenib comparado con el 1,3% en el grupo con placebo. Cabe destacar que los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de estos ensayos. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Sorafenib en pacientes que desarrollan isquemia cardiaca y/o infarto.

Prolongación del intervalo QT

Según revisión bibliográfica: Se ha demostrado que Sorafenib produce una prolongación del intervalo QT/QTc, que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Por lo tanto, se recomienda usar Sorafenib con precaución en pacientes que han, o pueden desarrollar una prolongación del QT, es decir, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes tratados con altas dosis acumulativas de antraciclina, pacientes que están tomando ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que conlleven la prolongación del intervalo QT, y aquellos con alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia, o hipomagnesemia.

En los casos que se utiliza Sorafenib en este tipo de pacientes, debe considerarse una monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio).

Perforación gastrointestinal

En los pacientes con tratamiento con Sorafenib se ha notificado en menos del 1% que hayan cursado con

perforación gastrointestinal, por lo que se lo considera como un efecto adverso poco frecuente. En algunos casos este efecto no se asoció a un tumor intraabdominal aparente. En estos casos la terapia con Sorafenib debe interrumpirse.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han reportado casos de SLT, algunos fatales, en pacientes tratados con Sorafenib durante la vigilancia post comercialización. Los factores de riesgo para SLT incluyen elevada carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. En estos pacientes se debería realizar un monitoreo estrecho, tratar prontamente según lo indicado clínicamente y considerar una hidratación profiláctica.

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

Ciertos pacientes que han recibido warfarina durante el tratamiento con Sorafenib, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR - International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos clínicos.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con sorafenib. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con sorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida.

Población de edad avanzada

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

Interacciones fármaco-fármaco

Se recomienda precaución al administrar Sorafenib en conjunto con compuestos que se metabolizan /eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecan) o UGT1A9. Se recomienda precaución al administrar Sorafenib junto 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 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 comenzar el tratamiento, se recomienda a los médicos que evalúen cuidadosamente el pronóstico de cada paciente considerando el tamaño máximo de la lesión, los síntomas relacionados con la enfermedad y la velocidad de progresión.

El tratamiento de las presuntas reacciones adversas al fármaco puede precisar una interrupción transitoria del tratamiento con sorafenib o una reducción de su dosis.

Se recomienda realizar evaluaciones repetidas del beneficio y el riesgo teniendo en cuenta la actividad antitumoral y la tolerabilidad.

Hemorragia en el CDT

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

Hipocalcemia en el CDT

Cuando se use Sorafenib en pacientes con CDT, se recomienda realizar una monitorización regular de las concentraciones sanguíneas de calcio. En ensayos clínicos, la hipocalcemia fue más frecuente y grave en los pacientes con CDT, especialmente con antecedentes de hipoparatiroidismo, que en los pacientes con carcinoma de células renales o hepatocelular. Se produjo hipocalcemia de grados 3 y 4 en el 6,8% y el 3,4% de los pacientes con CDT tratados con Sorafenib.

La hipocalcemia grave debe corregirse para prevenir complicaciones como la prolongación del intervalo QT o las torsades de pointes.

Supresión de la TSH en el CDT

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

PRECAUCIONES:

Precauciones generales:

• Interacciones

Inductores de enzimas metabólicas

De acuerdo con la bibliografía la administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una única dosis 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 aumentar el metabolismo de Sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de Sorafenib.

Inhibidores de CYP3A4

La administración de una vez al día durante 7 días de Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, a voluntarios varones sanos no alteró el AUC media de una única dosis de 50 mg de Sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de Sorafenib con

inhibidores de CYP3A4.

Sustratos de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9

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

Además, 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 conjunta 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 quiere decir 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 estos enzimas.

Sustratos de P-gp

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

Combinación con otros agentes antineoplásicos

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

Paclitaxel/carboplatino

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

Estos datos resumen que no son necesarios ajustes de dosis cuando paclitaxel y carboplatino son administrados en conjunto con Sorafenib con una interrupción de 3 días de la dosis de Sorafenib (dos días antes y el día de la administración de paclitaxel/carboplatino). Se desconoce el significado clínico de los incrementos de la exposición de Sorafenib y paclitaxel, tras la coadministración con Sorafenib sin una interrupción de dosis.

Capecitabina

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

Docetaxel

Se recomienda precaución al administrar Sorafenib en conjunto con docetaxel.

Combinación con otros agentes

Neomicina

La administración conjunta de neomicina, un agente antimicrobiano no sistémico utilizado para erradicar la flora gastrointestinal, afecta al ciclo enterohepático de Sorafenib, resultando en una disminución de la exposición a Sorafenib.

• ***Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:***

Fertilidad

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

• **Embarazo:**

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

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

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

• **Lactancia:**

No se tiene información si Sorafenib es excretado en la leche humana. Se sabe que en animales, Sorafenib y/o sus metabolitos fueron excretados en la leche materna, según estudios publicados. Considerando que

varios fármacos son excretados en la leche materna y debido a que los efectos de sorafenib en los lactantes no han sido estudiados, se deberá discontinuar la lactancia materna durante el tratamiento con sorafenib.

• **Empleo en pediatría:**

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

• **Empleo en ancianos:**

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

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

• **Uso en casos de insuficiencias hepática y renal:**

Insuficiencia renal

Según estudios clínicos publicados de Fase I, la exposición en estado estacionario al Sorafenib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en comparación con las exposiciones en pacientes con una función renal normal. En un ensayo de farmacología clínica (dosis única de 400 mg de Sorafenib), no se observó una relación entre la exposición a Sorafenib y la función renal en pacientes con la función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

No se dispone de datos en pacientes que requieren diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) e insuficiencia hepática con Child-Pugh A o B (leve a moderada), los valores de exposición fueron comparables y se situaron dentro del rango de exposición observado en pacientes sin alteraciones hepáticas. La farmacocinética (PK) de sorafenib en pacientes no HCC Child-Pugh A y B fue similar a la PK en voluntarios sanos. No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C (grave). Sorafenib se elimina principalmente por vía hepática y la exposición puede estar incrementada en esta población de pacientes.

• **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.**

No hay indicios de que los pacientes bajo el tratamiento de 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 eritrodismestesia palmo-plantar en MedDRA) y exantema.

En la tabla 1, se enumeran las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección	Foliculitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia	leucopenia neutropenia anemia trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria) reacción anafiláctica	angioedema	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	hipertiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hipofosfatemia	hipocalcemia hipopotasemia hiponatremia	deshidratación		síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos		Depresión			
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía sensorial periférica disgeusia	Leucoencefalopatía posterior reversible*		encefalopatía ^o
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardíaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	Hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	Crisis hipertensivas*		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinorrea disfonía	Acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc)		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea náuseas vómitos estreñimiento	Estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) dispepsia disfagia enfermedad de reflujo gastroesofágico	Pancreatitis gastritis perforaciones gastrointestinales*		
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis	Hepatitis inducida por fármacos *	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Piel seca exantema alopecia reacción cutánea mano-pie** eritema prurito	Queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel dermatitis exfoliativa acné descamación de la piel hiperqueratosis	Eccema eritema multiforme	Dermatitis por hipersensibilización a la radiación síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocitoclástica necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia espasmos musculares		Rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal proteinuria		Síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	Ginecomastia		

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea) fiebre	Astenia enfermedad tipo gripe inflamación de las mucosas			
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso Aumento amilasa Aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre Anomalías en INR, Anomalías en el nivel de protrombina		

* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. Estas reacciones son poco frecuentes o de frecuencia inferior.

** La reacción cutánea mano-pie corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA.

° Se han notificado casos en la post-comercialización.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos

Insuficiencia cardíaca congestiva: En ensayos clínicos, la insuficiencia cardíaca congestiva fue notificada como un acontecimiento adverso en 1,9% de los pacientes tratados con Sorafenib. Los acontecimientos adversos como insuficiencia cardíaca congestiva se notificaron en 1,7% de los pacientes tratados con Sorafenib.

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

Alteraciones en pacientes con Carcinoma Hepatocelular y Carcinoma de células renales

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

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

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

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

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

Alteraciones en las pruebas de laboratorio en pacientes con CDT

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

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) 4654-6648/658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACION:

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°: 58.233

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Director Técnico: Farmacéutica M. Yanina Sanchez.

Elaborado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch3461/63, CABA,

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda; Pcia. de , Buenos Aires

Acondicionamiento primario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de

Buenos Aires

Fecha de la Última Revisión: Octubre, 2023.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119291988 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:47 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica

SONEFRAN

SORAFENIB

**Comprimidos recubiertos 200 mg
Vía Oral**

FORMULA CUALITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene:

Sorafenib (como Sorafenib Tosilato 274,0 mg): 200 mg
Excipientes: Celulosa Microcristalina PH101; Croscarmelosa Sódica; Hidroxipropilmetilcelulosa E15; Laurilsulfato de Sodio; Estearato de Magnesio; Alcohol Polivinílico; Dióxido de Titanio; Polietilenglicol; Talco; Oxido de Hierro Rojo CI 77491

1) *¿Qué es Sonefran® (Sorafenib) y para que se utiliza?*

Sonefran® (Sorafenib) se utiliza en el tratamiento de:

- Cáncer hepático (*carcinoma hepatocelular*).
- 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.
- Cáncer de tiroides (*carcinoma diferenciado de tiroides*).

Sonefran® (sorafenib) es un *inhibidor multiquinasa*. Actúa enlenteciendo la tasa de crecimiento de las células cancerosas e interrumpiendo el aporte de sangre que permite el crecimiento de las células cancerosas.

2) *¿Qué es lo que debo saber antes de tomar y durante el tratamiento de Sonefran® (Sorafenib)?*

- *¿Quiénes no deben tomar Sonefran (sorafenib)?*

Personas alérgicas al sorafenib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

- *¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Sonefran® (Sorafenib)?*

Antes de tomar **Sonefran® (Sorafenib)**, dígame a su médico:

Si usted tiene problemas en el hígado, riñones, corazón.

Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.

Si usted está amamantando.

Si usted tiene otro problema de salud.

En especial, informe a su médico:

- **Si usted llegara a experimentar problemas cutáneos**, ya que **Sonefran® (Sorafenib)** puede dar lugar a exantemas y/o reacciones cutáneas, sobre todo en pies y manos. Su médico podría tratar estas afecciones. En caso contrario, su médico podría interrumpir de manera transitoria o completamente el tratamiento.
- **Si usted padece hipertensión**. **Sonefran® (Sorafenib)** puede aumentar la presión arterial. Su médico deberá controlar su presión arterial y le administraría un medicamento para tratarla.
- **Si usted tiene o ha tenido un aneurisma** (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) **o un desgarramiento en la pared de un vaso sanguíneo**.
- **Si usted tiene diabetes**. Los niveles de azúcar en sangre en pacientes diabéticos deben ser controlados de forma periódica con el fin de evaluar si es necesario un ajuste de dosis del medicamento antidiabético para minimizar el riesgo de niveles bajos de azúcar en sangre.
- **Si usted padece problemas hemorrágicos o está tomando warfarina o fenprocumona**. El tratamiento con **Sonefran® (Sorafenib)** puede dar lugar a un aumento del riesgo de hemorragias. Si está tomando warfarina o fenprocumona, medicamentos que previenen la formación de coágulos en la sangre, puede tener un mayor riesgo de sufrir hemorragias.
- **Si usted padece dolores torácicos o problemas cardíacos**. Su médico decidirá si interrumpir transitoria o completamente el tratamiento.
- **Si usted padece un trastorno del corazón**, como una señal eléctrica anormal denominada “prolongación del intervalo QT”.
- **Si usted se va a someter a una intervención quirúrgica o si ha sido sometido recientemente a cirugía**. **Sonefran® (Sorafenib)** puede influir en la cicatrización de la herida. Normalmente, debe interrumpir su tratamiento con **Sonefran® (Sorafenib)** si va a someterse a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuando volver a reiniciar el tratamiento.
- **Si usted está tomando irinotecan o docetaxel**, que también son medicamentos anticancerígenos. **Sonefran® (Sorafenib)** puede incrementar los efectos y por sobre todo, los efectos adversos de estos medicamentos.
- **Si usted está tomando neomicina u otros antibióticos**. Tenga en cuenta que el efecto de **Sonefran® (Sorafenib)** puede disminuir.
- **Si usted tiene insuficiencia hepática grave**. Puede experimentar efectos adversos más graves cuando toma este medicamento.
- **Si usted tiene insuficiencia renal**. Su médico le controlará el equilibrio de líquidos y electrolitos.
- **Si usted se encuentra en un periodo de fertilidad**. **Sonefran® (Sorafenib)** puede reducir la fertilidad masculina y femenina. Si es su caso, consulte a su médico.
- Durante el tratamiento pueden producirse **orificios en las paredes del intestino** (*perforación gastrointestinal*). En este caso su médico interrumpirá el tratamiento.
- **Si usted tiene cáncer de tiroides**. Su médico controlará las concentraciones sanguíneas de calcio y hormonas tiroideas.
- **Si usted experimenta los siguientes síntomas, póngase en contacto con su médico inmediatamente,**

ya que puede tratarse de una situación potencialmente mortal: náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, opacidad de la orina y cansancio. La causa puede ser un conjunto de complicaciones metabólicas que pueden producirse durante el tratamiento del cáncer como resultado de los productos de degradación de las células cancerosas que mueren [síndrome de lisis tumoral (SLT)] y pueden provocar cambios en la función renal y una insuficiencia renal aguda .

Consulte con su médico, si alguno de estos aspectos le afectan a usted. Puede ser necesario efectuar un tratamiento de los mismos o su médico puede decidir que ha de modificar su dosis **Sonefran® (Sorafenib)** o interrumpir completamente el tratamiento

Niños y adolescentes

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

Embarazo y lactancia

Evite quedarse embarazada durante el tratamiento con Sonefran® (Sorafenib). Si puede quedar embarazada, durante el tratamiento, utilice métodos anticonceptivos adecuados. Si usted llegara a quedar embarazada durante el tratamiento con **Sonefran® (Sorafenib)**, informe inmediatamente a su médico quién decidirá si debe continuar con el tratamiento.

Durante el tratamiento con Sonefran® (Sorafenib) no debe dar el pecho a su bebé ya que este medicamento puede interferir en el crecimiento y desarrollo de su bebé

- ¿Puedo tomar Sonefran® (Sorafenib) con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

Medicamentos bajo receta

Medicamentos de venta libre

Suplementos a base de hierbas

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

- Rifampicina, neomicina u otros medicamentos utilizados para tratar infecciones (**antibióticos**)
- Hierba de San Juan, un tratamiento a base de plantas medicinales para la **depresión**
- Fenitoína, carbamacepina o fenobarbital, tratamientos para la **epilepsia** y otras patologías
- Dexametasona, un **corticosteroide** utilizado en diferentes patologías
- Warfarina o fenprocumona, anticoagulantes utilizados para **prevenir la formación de coágulos de sangre**
- Doxorubicina, capecitabina, docetaxel, paclitaxel e irinotecan, que son **tratamientos contra el cáncer**
- Digoxina, un tratamiento para la **insuficiencia cardíaca** leve o moderada

3) ¿Cómo debo tomar Sonefran® (Sorafenib)?

La vía de administración de este producto es oral.

Es importante que tome **Sonefran® (Sorafenib)** exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Usted puede tomar **Sonefran® (Sorafenib)** ya sea con o sin alimentos.

No debe consumir alcohol mientras se encuentra en tratamiento con **Sonefran® (Sorafenib)**.

No debe cambiar la dosis, como así tampoco suspenda la administración de **Sonefran® (Sorafenib)** sin consultar primero con su médico.

La dosis recomendada de **Sonefran® (Sorafenib)** en adultos es de dos comprimidos de 200 mg, dos veces al día. Esto equivale a una dosis diaria de 800 mg o cuatro comprimidos al día.

Los comprimidos de **Sonefran® (Sorafenib)** deben tomarse con un vaso de agua alejado del horario de las comidas o con una comida baja o moderada en grasas. No tome este medicamento con una comida rica en grasas, ya que esto reduce la eficacia de sorafenib. Si tiene intención de tomar una comida rica en grasas, tenga en cuenta que debe tomar los comprimidos de **Sonefran® (Sorafenib)** al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida.

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

Es importante que este medicamento sea tomado a la misma hora cada día para que haya una cantidad estable en sangre.

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

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma más de la dosis recetada de **Sonefran® (Sorafenib)**, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Consulte inmediatamente con su médico si usted ha tomado una dosis superior a la prescrita. La ingesta excesiva de **Sonefran® (Sorafenib)** aumenta la probabilidad de que se presenten efectos adversos o que aumente la gravedad de los mismos, en especial diarrea o problemas cutáneos. Su médico puede indicarle suspender la toma de este medicamento.

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

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

4) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Sonefran® (Sorafenib)?

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

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- diarrea
- dolor (incluyendo dolores bucales, dolores abdominales, dolor de cabeza, dolores óseos, dolor tumoral)
- dolores articulares (*artralgias*)

- estreñimiento
- falta de apetito (*anorexia*)
- fiebre
- hipertensión o aumentos de la presión arterial (*hipertensión*)
- infecciones
- hemorragias (incluido sangrado en cerebro, pared intestinal y vías respiratorias)
- náuseas
- palmas y plantas de los pies enrojecidos o doloridos (*reacción cutánea mano – pie*)
- pérdida de cabello (*alopecia*)
- pérdida de peso
- piel seca
- prurito o exantema
- sensación de debilidad o cansancio (*fatiga*)
- vómitos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- aumento de las mamas (*ginecomastia*)
- deshidratación

- dolor abdominal provocado por pancreatitis, inflamación de la vesícula biliar y/o los conductos biliares.
- dificultad para respirar (*enfermedad pulmonar*)
- eccema
- hiperactividad de la glándula tiroides (*hipertiroidismo*)
- inflamación de la pared gástrica (*gastritis*)
- inflamación reversible de la parte posterior del cerebro, que puede asociarse a dolor de cabeza, consciencia alterada, ataques y síntomas visuales incluyendo pérdida de la visión (*leucoencefalopatía posterior reversible*)
- piel u ojos amarillos (*ictericia*) causados por niveles elevados de pigmentos biliares (*hiperbilirrubinemia*)
- múltiples erupciones cutáneas (*eritema multiforme*)
- presión arterial anormalmente alta
- perforación en la pared del intestino (*perforación gastrointestinal*)
- reacción alérgica grave repentina (*reacción anafiláctica*)
- reacciones de tipo alérgico (inclusive reacciones cutáneas y ronchas)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- daño en los riñones que hace que pierdan grandes cantidades de proteína (*síndrome nefrótico*)
- degradación muscular anormal que puede conducir a problemas renales (*rabdomiólisis*)
- inflamación del hígado que puede conducir a náuseas, vómito, dolor abdominal y coloración amarilla de la piel (*hepatitis inducida por fármacos*)
- inflamación de los vasos de la piel que puede causar erupción (*vasculitis leucocitoclástica*)
- una erupción con aspecto de quemadura solar, que puede ocurrir en la piel que se haya expuesto antes a radioterapia y puede ser grave (*dermatitis por hipersensibilidad a la radiación*)
- reacciones graves en la piel y /o membranas mucosas que puede incluir ampollas dolorosas o fiebre, incluido un desprendimiento extenso de la piel (*Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica*)
- reacción alérgica con hinchazón de la piel (por ej. cara, lengua) que puede causar dificultad para respirar o tragar (*angioedema*)
- ritmo anormal del corazón (*prolongación QT*)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarró de la pared de un vaso sanguíneo (*aneurismas y disecciones arteriales*).
- función cerebral dañada que puede estar asociada con, por ejemplo somnolencia, cambios de comportamiento o confusión (*encefalopatía*)
- náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, opacidad de la orina y cansancio (*síndrome de lisis tumoral [SLT]*)

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

5) ¿Cómo debo conservar Sonefran® (Sorafenib)?

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

6) Información adicional

Conducción y uso de máquinas

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

Sonefran® (Sorafenib) contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este folleto resume la información más importante de Sonefran® (Sorafenib), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase esta dañado.

Ud. puede tomar Sonefran® (Sorafenib) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Sonefran® (Sorafenib) luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 58.233

LABORATORIO LKM S.A.

Lynch 3461/63, CABA

Director Técnico: Farmacéutica M. Yanina Sanchez.

Elaborado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.

Acondicionamiento primario realizado alternativamente en:

LABORATORIO LKM S.A., Lynch 3461/63, CABA.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires.

Acondicionamiento secundario realizado alternativamente en :

LABORATORIO LKM S.A., Gral. Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Buenos Aires.

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., Laprida 43, Avellaneda, Pcia. de Buenos Aires .

Fecha de la Última Revisión: Octubre, 2023.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-119291988 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.22 17:06:37 -03:00