



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

Disposición

Número: DI-2021-1923-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 12 de Marzo de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000298-19-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000298-19-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial SORAFENIB LAFEDAR y nombre/s genérico/s SORAFENIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 02/02/2021 15:21:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 02/02/2021 15:21:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 02/02/2021 15:21:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 22/02/2021 13:54:35 .

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 19/01/2021 08:50:46 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000298-19-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.03.12 14:02:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.12 14:02:52 -03:00



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SORAFENIB LAFEDAR

SORAFENIB (como Tosilato) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Cada comprimido de SORAFENIB LAFEDAR contiene

Sorafenib Tosilato 274 mg (equivalentes a 200 mg de Sorafenib) como ingrediente activo.
Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol/PEG, Polisorbato 80 y Óxido de hierro rojo (E172).

Lea esta información antes de comenzar a tomar este medicamento, aun 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”, u otra condición de venta según corresponda.

Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo más tarde.



Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Contenido del prospecto

1. Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto.
2. Qué es SORAFENIB LAFEDAR y para qué se utiliza.
3. Qué es lo que debo saber antes de tomar SORAFENIB LAFEDAR y durante el tratamiento.
4. Cómo debo tomar SORAFENIB LAFEDAR.
5. Cuáles son los efectos adversos que puede tener SORAFENIB LAFEDAR.
6. Cómo debo conservar SORAFENIB LAFEDAR.
7. Información adicional.

1. Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto.

Advertencias y precauciones

Antes de empezar a tomar SORAFENIB LAFEDAR, consulte a su médico:

- si toma algún medicamento, especialmente warfarina, neomicina, Hierba de San Juan, dexametasona, fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital, doxorubicina, docetaxel, paclitaxel, carboplatino e Irinotecán; ya que algunos medicamentos pueden interactuar entre si y provocar efectos colaterales serios.
- si está embarazada o planea estarlo, ya que SORAFENIB LAFEDAR puede provocar defectos de nacimiento o muerte de un bebé por nacer.

Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, avise a su médico antes de empezar a tomar SORAFENIB LAFEDAR.

2. Qué es SORAFENIB LAFEDAR y para qué se utiliza

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

En adultos

Se utiliza para tratar lo siguiente:

- Carcinoma hepatocelular (CHC, tipo de cáncer de hígado), no operable.



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

En niños y adolescentes

No se ha estudiado SORAFENIB LAFEDAR en niños.

3. Qué es lo que debo saber antes de tomar SORAFENIB LAFEDAR y durante el tratamiento

Quiénes no deben tomar SORAFENIB LAFEDAR

No tome este medicamento si:

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

Otras medidas de seguridad

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

Niños y adolescentes

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

Qué debo informar a mi médico antes de tomar SORAFENIB LAFEDAR

Antes de tomar SORAFENIB LAFEDAR, dígame a su médico si:

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



- está embarazada o planea quedar embarazada.
- está amamantando.

Puedo tomar SORAFENIB LAFEDAR con otros medicamentos

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

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

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

4. Cómo debo tomar SORAFENIB LAFEDAR

La vía de administración de este producto es oral.

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

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

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

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR.



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

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

Qué debo hacer en caso de sobredosis

Si tomó más SORAFENIB LAFEDAR de la dosis recetada, consulte inmediatamente a su médico o a un centro de intoxicaciones, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

Los principales síntomas de sobredosis son diarrea y eventos dermatológicos.

Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis

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

Si interrumpe el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR

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

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

5. Cuáles son los efectos adversos que puede tener SORAFENIB LAFEDAR

Algunos efectos adversos pueden ser graves:

- Reacción cutánea de pies y manos: enrojecimiento, dolor, hinchazón o ampollas.
- Aumento de la presión arterial, debe controlarse la presión arterial durante las primeras 6 semanas de iniciar el tratamiento.



- Problemas cardíacos.
- Aumento de las posibilidades de sufrir hemorragias.
- Perforación del intestino.
- Problemas de cicatrización.
- Defectos de nacimiento o muerte de un bebé por nacer.

Otros efectos adversos pueden incluir:

- Erupción, enrojecimiento o comezón de la piel.
- Piel seca, dermatitis o descamación cutánea.
- Enrojecimiento en rostro o resto del cuerpo.
- Inflamación de los vasos de la piel que pueden resultar en una erupción (vasculitis leucocitoclástica).
- Afinamiento o caída del cabello.
- Diarrea, estreñimiento, náuseas y/o vómitos.
- Aftas bucales, boca inflamada, dolor en la lengua.
- Distorsión del sentido del gusto (disgeusia).
- Secreción nasal fluida (rinorrea).
- Acidez estomacal.
- Alteración de la voz (disfonía).
- Debilidad y cansancio.
- Pérdida del apetito, pérdida de peso.
- Dolor en manos y pies.
- Dolor articular o muscular, espasmos musculares.
- Dolores abdominales.
- Inflamación del hígado que puede ocasionar náuseas, vómito, dolor abdominal e ictericia.
- Fiebre, infección.
- Desgarros musculares anormales que pueden producir problemas renales (rabdomiolisis).
- Inflamación en los folículos pilosos (foliculitis).
- Engrosamiento de la capa externa de la piel (hiperqueratosis).
- Cáncer de piel.



- Cambios en resultados de análisis sanguíneos: recuentos bajos de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas), aumento transitorio de transaminasas, hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia (sodio en sangre bajo), proteinuria.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta alguno de los efectos adversos antes mencionados, o alguno que no se detalle en la lista, informe inmediatamente a su médico.

6. Cómo debo conservar SORAFENIB LAFEDAR

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 25°C.

7. Información adicional



Este medicamento es libre de gluten.

Este medicamento NO contiene lactosa.

Este folleto resume la información más importante de SORAFENIB LAFEDAR, para mayor información y ante cualquier duda **consulte a su médico**.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Usted puede tomar SORAFENIB LAFEDAR hasta el último día del mes indicado en el envase. No lo tome luego de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.



Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°:

Elaborado en: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

Laprida N°43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionado y comercializado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Director Técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.

Fecha de la última revisión:/...../.....



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE PROSPECTO

SORAFENIB LAFEDAR

SORAFENIB (como Tosilato) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Sorafenib Tosilato 274 mg (equivalente a 200 mg de sorafenib). Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Macrogol/PEG, Polisorbato 80, Óxido de Hierro rojo (E172).

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

INDICACIONES

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



PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación Terapéutica ATC: L01XE05

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y distribución

Luego de la administración de sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38-49%, si se compara con una solución oral. Luego de la administración oral, Sorafenib alcanza niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 3 horas. Cuando se administra con una dieta moderada en grasas (30% grasas, 700 cal), la biodisponibilidad es similar a la registrada en ayunas. Con una dieta rica en grasas (50% grasas, 900 cal), la biodisponibilidad de Sorafenib se reduce en un 29% en comparación con la administración en ayunas.

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

Biotransformación

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

El Sorafenib representa alrededor del 70-85% de los analitos circulantes en plasma en



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

Eliminación

Tras la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación en solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. El sorafenib inalterado correspondiente a un 51% de la dosis, se pudo determinar en heces, pero no en orina.

La vida media de eliminación de sorafenib es de aproximadamente 25-48 horas.

Estado de equilibrio

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años o más):

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

Raza:

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

Pacientes pediátricos

No se dispone de datos farmacocinéticos en pediatría.

Insuficiencia hepática

Sorafenib se depura principalmente a través del hígado. Una comparativa de datos



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

Insuficiencia renal

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Dosis recomendada:

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

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

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



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

El manejo en caso de posibles reacciones adversas puede hacer necesario interrumpir temporalmente y/o reducir la dosis del tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR. Cuando sea necesaria la disminución de la dosis durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) y del carcinoma de células renales (CCR) avanzado, la dosis deberá reducirse a 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) de SORAFENIB LAFEDAR en una sola toma diaria (ver: “Advertencias y precauciones”). Si fuera necesario reducir aún más la dosis, administrar una sola dosis de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) cada dos días.

Modificaciones de dosis para el carcinoma diferenciado de tiroides:

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

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

Pediatría:

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

Ancianos (mayores de 65 años): no exigen ningún ajuste de dosis.



Pacientes con insuficiencia hepática:

Datos obtenidos de estudios *in vitro* e *in vivo* indican que el sorafenib es metabolizado primariamente en el hígado. Comparativas de datos entre estudios sugieren que pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y moderada (Child-Pugh B) poseen ABC de sorafenib que pueden ser 23–65% inferiores que lo que poseen pacientes con una función hepática normal. La exposición sistémica y datos de seguridad fueron comparables en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B. SORAFENIB LAFEDAR no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (ver “*Propiedades farmacocinéticas y Advertencias y precauciones*”).

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave no sometidos a diálisis. SORAFENIB LAFEDAR no se ha estudiado en pacientes dializados o con insuficiencia renal grave (ver “*Propiedades farmacocinéticas*”).

Pacientes con toxicidad cutánea:

Tabla 2: Esquema sugerido de modificación de dosis en pacientes con toxicidad cutánea con CHC y CCR.

Grado de Toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de dosis de SORAFENIB LAFEDAR.
Grado 1: Adormecimiento, disestesia, parestesia, hormigueos, tumefacción indolora, eritema o falta de confort en manos o pies que no interrumpen la vida normal diaria.	Toda aparición	Continuar con el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático.
Grado 2: Eritema doloroso y	1º aparición.	Continuar con el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR y

<p>tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente</p>		<p>considerar una terapia tópica para el alivio sintomático.</p> <p>Si no mejora dentro de los siete días, ver a continuación.</p>
	<p>No hay una mejora dentro de los siete días o hay una 2º o 3º aparición.</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1.</p> <p>Luego de reanudar el tratamiento con sorafenib, disminuir la dosis diaria en 1 nivel (a 400 mg diarios o cada segundo día).</p>
	<p>4º aparición.</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR.</p>
<p>Grado 3: Descamación, ulceración, ampollas o dolores severos en manos y pies, o falta de confort severo que provoca que el paciente esté inhabilitado de trabajar o de realizar las actividades diarias.</p>	<p>1º o 2º aparición.</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1.</p> <p>Luego de reanudar el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400 mg cada segundo día).</p>
	<p>3º aparición.</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR.</p>

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

Grado de Toxicidad Dermatológica	Aparición	Modificación de la dosis
---	------------------	---------------------------------

<p>Grado 1: Entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, tumefacción indolora, eritema o malestar de las manos o pies que no altera las actividades normales del paciente</p>	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento
<p>Grado 2: Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o incomodidad que afecta a las actividades normales del paciente.</p>	1º aparición.	Disminuir la dosis de SORAFENIB LAFEDAR a 600 mg al día. Si no mejora en 7 días, ver más abajo.
	Sin mejoría dentro de los 7 días con dosis reducida, 2º aparición o 3º aparición.	Interrumpir SORAFENIB LAFEDAR hasta que remita o mejore a grado 1. Si se reanuda SORAFENIB LAFEDAR, disminuir la dosis (ver Tabla 1)
	4º aparición.	Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR de forma permanente.
<p>Grado 3: Descamación húmeda, ulceración, ampollas, o dolor grave de manos o pies, lo que resulta en incapacidad para trabajar o realizar actividades de la vida diaria.</p>	1º aparición.	Interrumpir SORAFENIB LAFEDAR hasta que remita o mejore a grado 1. Si se reanuda SORAFENIB LAFEDAR, disminuir la dosis en un nivel de dosis (ver Tabla 1).
	2º aparición.	Interrumpir SORAFENIB LAFEDAR hasta que remita o mejore a grado 1. Si se



		reanuda SORAFENIB LAFEDAR, disminuir la dosis en dos niveles de dosis (ver Tabla 1).
	3° aparición.	Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR de forma permanente.

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

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

Utilización concomitante de inductores fuertes CYP3A4:

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

CONTRAINDICACIONES

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



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Embarazo categoría D

El sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. En ratas y conejos, el sorafenib ha mostrado efectos teratogénicos y toxicidad embrio-fetal (incluyendo un incremento de pérdida post-implante, reabsorción, retardo esquelético y retardo de peso fetal). Los efectos ocurren a dosis considerablemente menores que las recomendados para el humano de 400 mg dos veces por día (aproximadamente 500 mg/m²/día en base a la superficie corporal). Se observó el desarrollo de efectos adversos intrauterinos a dosis $\geq 1,2$ mg/m²/día en ratas y 3,6 mg/m²/día en conejos (aproximadamente 0,008 veces el ABC observado en pacientes de cáncer a la dosis recomendada para humanos). No fue definido para otras especies NEANO (Nivel de Efectos Adversos No Observados), debido a que no se estudiaron dosis inferiores. No existen estudios adecuados y bien controlados de sorafenib en mujeres embarazadas. Mujeres con potencial de concebir deben ser informadas de evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR. Si la droga es utilizada durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con esta droga, la mujer tiene que ser concientizada del potencial riesgo para el feto.

Lactancia

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

Población pediátrica

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

Toxicidad dermatológica

Las reacciones farmacológicas adversas más comunes del sorafenib son la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el rash, que suelen ser de grado 1 y 2 CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria – Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas de tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR. El control de la toxicidad



dermatológica puede incluir terapias tópicas para el alivio de los síntomas, la interrupción temporal del tratamiento y/o la modificación de la dosis de SORAFENIB LAFEDAR o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente del tratamiento (ver “*Reacciones Adversas*”).

Hipertensión

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

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

Isquemia cardíaca y/o infarto

En estudios clínicos, la incidencia de isquemia cardíaca o infarto de miocardio fue mayor en pacientes en tratamiento con sorafenib que en pacientes que recibían placebo. Se considerará la interrupción temporal o permanente de SORAFENIB LAFEDAR si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio (ver “*Reacciones Adversas*” y “*Propiedades farmacocinéticas*”).

Prolongación del intervalo QT

El sorafenib ha demostrado prolongar el intervalo QT/QTc, lo cual puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Utilizar sorafenib con precaución en pacientes que tienen o pueden desarrollar prolongación de QTc, tales como pacientes con un síndrome congénito de QT largo; pacientes tratados con altas dosis acumulativas de la terapia con antraciclinas, pacientes que toman ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que llevan a prolongación del intervalo QT y aquellos pacientes con alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. Cuando se utiliza SORAFENIB LAFEDAR en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento.

Hemorragia



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

Perforación gastrointestinal

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

Trastornos hepáticos

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

Warfarina

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

Complicaciones en la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de SORAFENIB LAFEDAR en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR como medida de precaución. La experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo para reiniciar el tratamiento tras una intervención de cirugía mayor es escasa. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR después de una



intervención quirúrgica mayor debe basarse en el juicio clínico de la curación adecuada de la herida.

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

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

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

Vía UGT1A1

El Sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de drogas que son sustratos de UGT1A1. Se recomienda precaución en la administración de SORAFENIB LAFEDAR conjuntamente con compuestos que se metabolizan/eliminan principalmente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecán) (ver *“Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Docetaxel

Sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de docetaxel. Se recomienda precaución durante la coadministración de sorafenib con docetaxel (ver *“Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Doxorubicina

El sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de doxorubicina. Se recomienda precaución durante la coadministración de sorafenib con doxorubicina (ver *“Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Neomicina

La administración concomitante de neomicina puede causar una disminución de la biodisponibilidad de sorafenib (ver *“Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”*).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas



No se dispone de pruebas que evidencien una influencia de sorafenib en la capacidad de conducir o manipular máquinas.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Inductores de CYP3A4

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

Inhibidores de CYP3A4 y sustratos de isoformas CYP

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

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

Fluoracilo

Se observaron incrementos del 21%–47% y disminuciones del 10% en las ABC de fluoracilo cuando se coadministra con sorafenib. Se recomienda tener precauciones cuando se coadministre SORAFENIB LAFEDAR con fluoracilo/leucovorin.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8

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



precauciones cuando se coadministre SORAFENIB LAFEDAR con sustratos de CYP2B6 y CYP2C8.

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

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

Combinación con otros agentes antineoplásicos

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

Paclitaxel/Carboplatino

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

La coadministración de paclitaxel (225 mg/m^2 , 1 vez cada 3 semanas) y carboplatino ($\text{ABC}=6$) con sorafenib (400 mg dos veces por día sin separación del tratamiento con sorafenib) resultó en un 47% de aumento de la exposición a sorafenib, un 29% de incremento en la exposición a paclitaxel y un 50% de aumento en la exposición a 6-OH-paclitaxel. La farmacocinética de carboplatino no se vio afectada.

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

Capecitabina

La administración concomitante de capecitabina ($750\text{-}1050 \text{ mg/m}^2$ dos veces al día, días



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

Doxorubicina

El tratamiento concomitante con sorafenib dio lugar a un incremento del 21% en el ABC de la doxorubicina. Se recomienda tener precauciones cuando se coadministre doxorubicina con Sorafenib. No se conoce la significación clínica de estos resultados (ver “*Advertencias y precauciones*”).

Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9

Se recomienda tener precauciones cuando se administre SORAFENIB LAFEDAR con compuestos que son metabolizados/eliminados principalmente por la vía UGT1A1 (irinotecán). El sorafenib inhibe la glucuronización por el UGT1A1 (valor de K_i de $1\mu\text{M}$) y por la vía UGT1A9 (valor de K_i de $2\mu\text{M}$). Es de esperar un incremento en la exposición sistémica hacia los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9 cuando son administrados junto a Sorafenib. Cuando se administró con irinotecán, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67-120% del ABC de SN-38 y un incremento del 26-42% del ABC de irinotecán. No se conoce la significación clínica de estos resultados (ver “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

Docetaxel

El docetaxel (75 o 100 mg/m^2 administrado cada 21 días), cuando es coadministrado con sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día administrado desde el día 2 hasta el 19), con un intervalo de tres días en la administración de docetaxel, provocó un incremento del docetaxel de un 36 – 80% en el ABC y de un 16-32 % en la C_{max} . Se recomienda tener precauciones cuando se coadministre sorafenib con estas drogas (ver “*Advertencias y precauciones*”).

Combinación con antibióticos

Neomicina

La coadministración de neomicina, un agente antimicrobiano no-sistémico utilizado para



erradicar la flora gastrointestinal, interfiere con el reciclado enterohepático de sorafenib (ver Acción Farmacológica-Propiedades farmacocinéticas-Metabolismo/Biotransformación y Eliminación), resultando en una disminución en la exposición al sorafenib. En voluntarios sanos tratados con un régimen de neomicina durante 5 días, se redujo la biodisponibilidad promedio del sorafenib en un 54%. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Los efectos de otros antibióticos no han sido estudiados, pero es muy probable que dependan de su capacidad para disminuir la actividad de la glucuronidasa.

DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

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

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con sorafenib.

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



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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que estén utilizando sorafenib. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones. En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y se prevé que sorafenib inhiba la angiogénesis en el feto.

Durante el tratamiento, las mujeres deben evitar quedar embarazadas. Las mujeres en edad fértil deben conocer los posibles riesgos para el feto.

SORAFENIB LAFEDAR no debe utilizarse durante el embarazo. El médico solo debe considerar la utilización de SORAFENIB LAFEDAR si los posibles beneficios justifican los potenciales riesgos para el feto (ver Advertencias y Precauciones).

Mujeres en edad fértil

Sorafenib ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en animales. Durante el



tratamiento y durante al menos 2 semanas después de finalizar el tratamiento, tanto los hombres como las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo adecuado.

Lactancia

Se desconoce si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales, el sorafenib y/o sus metabolitos se eliminaron a través de la leche.

Debido a que muchos fármacos son eliminados en la leche humana y como no se han estudiado los efectos de sorafenib en los niños, la mujer debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con SORAFENIB LAFEDAR.

Fertilidad

Los resultados de estudios en animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver “Datos de seguridad preclínica”).

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de SORAFENIB LAFEDAR en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de sorafenib en la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria. No se dispone de pruebas que evidencien una influencia de sorafenib en la capacidad de conducir o manipular máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

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

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

Cardiovasculares

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

Poco frecuentes: crisis hipertensiva*;

Raro: prolongación del intervalo QT.



Dermatológicos

Muy frecuentes: eritema;

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

Poco frecuentes: eccema, eritema multiforme.

Digestivos

Muy frecuentes: aumento de la lipasa, aumento de la amilasa;

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

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

Trastornos hepatobiliares

Raros: hepatitis inducida por fármacos.

Trastornos generales

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

Frecuentes: trastorno seudogripal.

Hematológicos

Muy frecuentes: leucopenia, linfopenia;

Frecuentes: anemia, neutrocitopenia, trombocitopenia;

Poco frecuentes: valor anormal de INR.

Hipersensibilidad

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



Metabólicos y nutricionales

Muy frecuentes: hipofosfatemia;

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

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

Osteomusculares:

Muy frecuentes: artralgia;

Frecuentes: mialgias, espasmos musculares.

Sistema nervioso y psiquiatría:

Frecuentes: depresión, disgeusia;

Poco frecuentes: acúfenos, leucoencefalopatía posterior reversible*.

Aparato Renal/Genitourinario:

Frecuentes: falla renal, proteinuria.

Raros: síndrome nefrótico.

Aparato reproductor:

Frecuentes: disfunción eréctil;

Poco frecuentes: ginecomastia.

Respiratorios:

Frecuentes: disfonía, rinorrea;

Poco frecuentes: eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial.

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



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

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

Hipersensibilidad: Angioedema.

Musculoesqueléticos: Rabdomiólisis.

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe tratamiento específico para la sobredosis de SORAFENIB LAFEDAR.

La mayor dosis de sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron en primer lugar diarrea y eventos dermatológicos. En casos de una sospecha de sobredosis deberá interrumpirse la administración de SORAFENIB LAFEDAR y deberá ser provisto tratamiento de soporte. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 – 25° C.



Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°:

Director Técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.



Este medicamento es libre de gluten.

Este medicamento NO contiene lactosa.

Elaborado en: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

Laprida N°43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionado y comercializado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Fecha de la última revisión:/...../.....



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO BLÍSTER

Blíster conteniendo 28 comprimidos recubiertos

SORAFENIB LAFEDAR

SORAFENIB 200 mg



Lote N°:.....

Fecha de vencimiento:.....



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE SECUNDARIO

Presentación: estuche conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

SORAFENIB LAFEDAR

SORAFENIB 200 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada



Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene: Sorafenib Tosilato 274 mg (equivalentes a 200 mg de Sorafenib) como ingrediente activo. Excipientes: Croscarmelosa sódica, Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Celulosa microcristalina, Dióxido de titanio, hidroxipropilmetilcelulosa macrogol/PEG, polisorbato 80 y Óxido de hierro rojo (E172).

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 25°C.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.



Lea detenidamente la información del prospecto adjunto.

Ante cualquier duda consulte con su médico.

Elaborado en: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

Laprida N°43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Acondicionado y comercializado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Entre Ríos.

Director técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Licenciado en Cs. Farmacéuticas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°.....



Este medicamento es libre de gluten.

Este medicamento NO contiene lactosa.

Lote N°

Fecha de vencimiento



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 15 DE MARZO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 1923

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59410**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

Nº de Legajo de la empresa: 7161

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SORAFENIB LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): SORAFENIB

Concentración: 200 mg

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 30 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 1,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 350 mg NÚCLEO 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,2 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 4,347 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 8,142 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 1,173 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,138 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER DE ALU/PVC-PVDC DE 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 112

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE05

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	di-2019-5982-apn-anmat#msyds	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	di-2019-5982-apn-anmat#msyds	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	------------------------------	------------	---------------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13 Y6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000298-19-4



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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