



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-8556-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 18 de Octubre de 2019

Referencia: 1-0047-2000-000303-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000303-17-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I 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 FINADIET 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 LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I.

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_VERSION04.PDF / 0 - 13/09/2019 16:27:20, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION07.PDF / 0 - 28/08/2019 11:19:52, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 29/04/2019 09:06:47, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 29/04/2019 09:06:47 .

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 LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 29/04/2019 09:06:47 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 25/06/2019 08:35:18 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 25/06/2019 08:35:18 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 25/06/2019 08:35:18 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 contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbase 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° 1-0047-2000-000303-17-3

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.10.18 17:52:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2019.10.18 17:52:41 -03:00



Información para el Paciente

Industria Argentina

SORAFENIB FINADIET

SORAFENIB (COMO TOSILATO) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Composición

Cada comprimido contiene:

Sorafenib	200 mg
(como tosilato	274,0 mg)

Excipientes: Celulosa microcristalina PH101, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de Hierro Rojo CI 77491 c.s.p.

LEA TODO EL PROSPECTO DETENIDAMENTE ANTES DE EMPEZAR A TOMAR EL MEDICAMENTO, PORQUE CONTIENE INFORMACIÓN IMPORTANTE PARA USTED.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

1- ¿CUAL ES LA INFORMACION MAS IMPORTANTE QUE DEBE CONOCER SOBRE SORAFENIB FINADIET?

SORAFENIB FINADIET puede provocar defectos de nacimiento o muerte de un bebé por nacer.

Los hombres y mujeres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con SORAFENIB FINADIET y durante por lo menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento (3 meses para los varones con parejas femeninas que pueden quedar embarazadas).

Llame a su médico inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con SORAFENIB FINADIET.



2- ¿QUÉ ES SORAFENIB FINADIET?

SORAFENIB FINADIET es un medicamento que se utiliza en el tratamiento de cáncer de hígado, riñón, o tiroides llamado:

- *carcinoma hepatocelular* (CHC, un tipo de cáncer de hígado) que no se puede extirpar mediante cirugía.
- *carcinoma de células renales* (CCR, un tipo de cáncer de riñón) avanzado.
- *carcinoma diferenciado de tiroides* (CDT, un tipo de cáncer de tiroides) que ya no puede ser tratado con yodo radiactivo y está progresando.

No se ha estudiado SORAFENIB FINADIET en niños.

3- ¿Quiénes NO DEBEN TOMAR SORAFENIB FINADIET?

No tome SORAFENIB FINADIET

Si es alérgico (hipersensible) a Sorafenib o a cualquiera de los demás sus componentes.

Si tiene cáncer de pulmón de células escamosas y recibe carboplatino y paclitaxel.

Busque al final de este folleto un listado completo de componentes. Si tiene dudas, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

4- ¿QUÉ DEBO DECIRLE A MI MÉDICO ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON SORAFENIB FINADIET?

Informe a su médico sobre todas sus condiciones de salud, si usted:

- Tiene alergias
- Tiene problemas hepáticos, además del cáncer de hígado
- Tiene presión arterial alta
- Tiene problemas de sangrado
- Tiene problemas cardíacos, incluida una afección llamada "síndrome de QT largo congénito"
- Tiene dolor de pecho
- Tiene problemas renales, además del cáncer de riñón
- Tiene problemas en el hígado, además del cáncer de hígado



- Tiene cáncer de tiroides; su médico monitoreará sus niveles de calcio y hormona tiroidea en sangre
- Está embarazada o tiene pensado quedar embarazada.

Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SORAFENIB FINADIET?"

- Si está amamantando o tiene pensado amamantar. SORAFENIB FINADIET puede hacer daño a su bebé. No amamante durante el tratamiento con SORAFENIB FINADIET y durante 2 semanas después de recibir la última dosis.

Para las mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Su médico debe realizar una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con SORAFENIB FINADIET o use un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con SORAFENIB FINADIET y durante 6 meses después de la última dosis.

Para varones con parejas femeninas que pueden quedar embarazadas:

- Use un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con SORAFENIB FINADIET y durante 3 meses después de la última dosis.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma incluyendo medicamentos de venta libre como bajo receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

SORAFENIB FINADIET y algunos otros medicamentos pueden interactuar entre si y provocar efectos colaterales serios.

Especialmente, informe a su médico si toma Warfarina, Neomicina, Hierba de San Juan, Dexametasona, Fenitoína, Carbamacepina, Rifampicina, Fenobarbital, Doxorubicina, Docetaxel, Paclitaxel, Carboplatino e Irinotecán.

Conozca los medicamentos que toma. Guarde una lista de éstos para mostrar a su médico y farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento. No tome otros medicamentos con SORAFENIB FINADIET hasta que haya hablado con su médico.

Si necesita someterse a un procedimiento quirúrgico o dental, informe a su médico que está tomando SORAFENIB FINADIET.

5- ¿CÓMO TOMAR SORAFENIB FINADIET?



Tome SORAFENIB FINADIET exactamente como se le indicó. Continuará el tratamiento con SORAFENIB FINADIET durante el tiempo necesario que su médico considere que lo ayudará.

Cuánto debe tomar

La dosis usual de SORAFENIB FINADIET es de dos comprimidos tomados dos veces por día (para un total de 4 comprimidos por día).

Su médico puede ajustar su dosis durante el tratamiento o interrumpir el tratamiento durante algún tiempo o detener por completo el tratamiento si presenta efectos colaterales.

Trague los comprimidos de SORAFENIB FINADIET enteros con agua.

Tome SORAFENIB FINADIET con el estómago vacío (por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida).

Si se olvida una dosis de SORAFENIB FINADIET saltee la dosis olvidada y tome la dosis siguiente en el horario previsto. No tome las dosis de SORAFENIB FINADIET por duplicado. Llame inmediatamente a su médico si tomó mucho SORAFENIB FINADIET o vaya inmediatamente al centro de emergencias hospitalario más cercano.

6- EFECTOS COLATERALES DE SORAFENIB FINADIET

SORAFENIB FINADIET puede causar efectos colaterales serios incluyendo:

Un problema cutáneo denominado reacción cutánea de pies y manos

Esto produce enrojecimiento, hinchazón, o ampollas en las palmas de las manos o en las plantas de sus pies. Si sufre este efecto colateral, su médico puede ajustar su dosis o interrumpir el tratamiento durante cierto tiempo. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- erupción cutánea
- enrojecimiento de la piel
- dolor o hinchazón
- ampollas y descamación de la piel
- ampollas y descamación en el interior de la boca
- ampollas en las palmas de las manos o en las plantas de los pies



Elevada presión arterial

Debe controlarse semanalmente la presión arterial durante las primeras 6 semanas de iniciar el tratamiento con SORAFENIB FINADIET. La elevada presión arterial debe monitorearse y tratarse durante el tratamiento con SORAFENIB FINADIET.

Problemas cardíacos

Disminución del flujo sanguíneo al corazón, ataque cardíaco e insuficiencia cardíaca. Pida ayuda inmediata si presenta síntomas como dolor en el pecho, dificultad para respirar, latidos cardíacos acelerados, hinchazón en la parte inferior de las piernas, los pies y abdomen, sensación de mareo o desmayo, cansancio, náuseas, vómitos o mucho sudor. Hable con su médico sobre estos problemas potenciales.

Problemas de hemorragia

SORAFENIB FINADIET puede aumentar sus probabilidades de sufrir hemorragias, puede ser grave y puede llevar a la muerte. Informe a su médico de inmediato si tiene signos de hemorragia durante el tratamiento con SORAFENIB FINADIET:

- vómitos de sangre o color marrón
- orina rosa o marrón
- heces rojas o negras (parecido al alquitrán)
- toser sangre o coágulos de sangre
- ciclo menstrual más abundante de lo normal
- sangrado vaginal inusual
- hemorragias nasales frecuentes
- moretones

Perforación del intestino

Consulte a su médico cuando tenga fiebre, náuseas, vómitos o dolores abdominales severos.

Posibles problemas de cicatrización

Si usted necesita algún tratamiento quirúrgico o dental, indíquele que está recibiendo SORAFENIB FINADIET. El SORAFENIB FINADIET deberá interrumpirse durante algún tiempo para ciertos tipos de cirugía.



Cambios en la actividad eléctrica de su corazón llamada prolongación QT

La prolongación del QT puede causar latidos cardíacos irregulares que pueden ser potencialmente mortales. Su proveedor de atención médica puede hacer pruebas durante su tratamiento con SORAFENIB FINADIET para verificar los niveles de potasio, magnesio y calcio en su sangre, y verifique la actividad eléctrica de su corazón con un electrocardiograma (ECG). Dígale a su médico de inmediato si se siente mareado, aturdido, mareado o siente que su corazón late de manera irregular o rápida durante su Tratamiento con SORAFENIB FINADIET.

Problemas hepáticos (hepatitis inducida por fármacos). SORAFENIB FINADIET puede causar problemas en el hígado que pueden conllevar a una falla del hígado y muerte. Deberá consultar inmediatamente con su médico si presenta algunos de los siguientes síntomas:

- piel amarilla o los ojos blancos
- orina oscura "color te"
- evacuaciones intestinales de color claro (heces)
- empeoramiento de las náuseas o vómitos.
- dolor en el lado derecho del estomago
- sangrado o moretones más de lo normal
- pérdida del apetito

Cambio en los niveles de hormona tiroidea

Si tiene cáncer de tiroides diferenciado, puede tener cambios en sus niveles de hormona tiroidea durante el tratamiento con SORAFENIB FINADIET. Su médico puede necesitar que cambie su dosis de medicamento para la tiroides durante el tratamiento con SORAFENIB FINADIET. Su médico debe verificar sus niveles de hormona tiroidea cada mes durante el tratamiento con SORAFENIB FINADIET.

Defectos de nacimiento o muerte de un bebe por nacer

Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre SORAFENIB FINADIET?"



Otros efectos colaterales de SORAFENIB FINADIET pueden incluir:

- Diarrea (movimientos intestinales frecuentes y/o heces flojas),
- náusea y/o vómitos
- Debilidad y cansancio
- Pérdida del apetito (anorexia)
- Dolores abdominales
- Infección
- Perdida del cabello (mechones) o desmejoramiento del cabello
- Pérdida de peso
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre que pueden ser:
 - Recuentos bajos de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos o plaquetas)
 - Aumento temporal de algunas pruebas de la función hepática (aumento transitorio de transaminasas)
 - Disminución de los niveles de calcio en sangre (*hipocalcemia*).
 - Niveles bajos de potasio en sangre (*hipopotasemia*)
 - Niveles bajos de sodio en sangre (*hiponatremia*)
 - Niveles anormalmente elevados de proteína en orina (proteinuria)
- niveles bajos de calcio en la sangre en personas con cáncer diferenciado de tiroides

Hable con su médico sobre los modos de manejar cualquier efecto colateral.

Estos no son todos los efectos colaterales con SORAFENIB FINADIET.

Consulte con su médico para obtener más información

7- ¿Cómo debo conservar SORAFENIB FINADIET?

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

Guarde SORAFENIB FINADIET y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.



Conservar los comprimidos en el envase original.

8- INFORMACIÓN GENERAL SOBRE SORAFENIB FINADIET

En ocasiones se prescriben los medicamentos para fines distintos que los enumerados en el folleto de información para el paciente.

No use SORAFENIB FINADIET para una afección para la cual no se lo hayan prescrito. No comparta su medicamento con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Este folleto resume la información más importante sobre SORAFENIB FINADIET. Si desea más información, hable con su médico.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica

y no puede repetirse sin nueva receta médica

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

Envases de uso hospitalario exclusivo conteniendo 504 y 1008 comprimidos recubiertos.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"Ante cualquier problema con el medicamento o reacción no deseada el paciente puede llenar el formulario que está en la Página Web de la ANMAT:

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



Certificado N°: XXXX

Fecha de última revisión: /... /....

Director Técnico: Diego Saubermann. Farmacéutico.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71, (C1208ABE)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.



SAUBERMANN Diego Fabio
CUIL 20255567412



RAMOS Roxana Ruth
CUIL 27176321992



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

SORAFENIB FINADIET

SORAFENIB (COMO TOSILATO) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Sorafenib	200 mg
(como tosilato	274,0 mg)

Excipientes: Celulosa microcristalina PH101, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de Hierro Rojo CI 77491 c.s.p.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

Sorafenib está indicado para el tratamiento de:

- Carcinoma hepatocelular (CHC) no operable.
- Carcinoma celular renal (CCR) avanzado de células renales.
- Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al tratamiento con Iodo radiactivo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica. Inhibidor de la proteína quinasa.

Código ATC L01XE05.

FARMACOLOGIA CLINICA:

Mecanismo de acción: El Sorafenib es un inhibidor de la quinasa que reduce la proliferación celular tumoral *in vitro*.

El 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 de 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. Reducción en la angiogénesis del tumor fueron observadas en modelos CCH Y CCR en tratamientos con Sorafenib y un incremento en la apoptosis fue observada en modelos de CCH, CCR y TCD.

Propiedades farmacocinéticas

La vida media de eliminación de Sorafenib es de aproximadamente 25-48 horas. Dosis múltiples de comprimidos recubiertos 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 valle-pico 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.

Absorción y Distribución: Después de la administración de los comprimidos de Sorafenib, la biodisponibilidad relativa media es del 38-49%, si se compara con una solución oral. Después de la administración oral, el Sorafenib alcanza niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 3 horas. Cuando se administra con una dieta moderada en grasas (30% de grasas, 700 cal), la biodisponibilidad es similar a la registrada en ayunas. Con una dieta rica en grasas (50% de grasas, 900 cal), la biodisponibilidad de Sorafenib se reduce en un 29% en comparación con la administración en ayunas. Se recomienda administrar Sorafenib lejos de las comidas.

La media C_{max} y AUC se incrementa proporcionalmente menos luego de dosis orales de 400 mg administrados 2 veces por día.

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

Metabolismo y Eliminación: Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado sufriendo metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronización mediada por UGT1A9. Inductores con actividad CYP3A4, pueden disminuir la exposición sistémica al Sorafenib.

El Sorafenib representa alrededor del 70-85% de los analitos circulantes en plasma en estado de equilibrio. Se han identificado 8 metabolitos del Sorafenib, de los cuales 5 han identificados 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.

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 51% de la dosis, se pudo determinar en heces, pero no en orina.

Poblaciones especiales

Ancianos (mayores de 65 años) y sexo: Los análisis de los datos demográficos indican que no es necesario efectuar ajustes posológicos por edad o por sexo.

Raza: Sorafenib en la población asiática se absorbe un 30% menor que en la población caucásica.

Pacientes con insuficiencia renal: Con insuficiencia renal, ya sea leve, (CLcr 50-80 ml/min), moderada (CLcr 30 a < 50 ml/min) o grave (CLcr < 30 ml/min), el Sorafenib no afecta la farmacocinética y por lo tanto no es necesario ningún ajuste posológico en los casos de insuficiencia renal leve, moderada o grave.

Pacientes con insuficiencia hepática: El 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), no afectó la farmacocinética de Sorafenib. No es necesario ningún ajuste de la dosis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Vía de administración: Oral.

Ingerir los comprimidos recubiertos sin masticar con ayuda de un vaso de agua.

Adultos: La dosis diaria recomendada de SORAFENIB FINADIET es de 400 mg (2 comp. rec. de 200 mg) dos veces al día lejos de las comidas, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de las mismas.

Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuarse hasta que ya no suponga ningún beneficio clínico de la terapia o hasta que se manifieste una toxicidad no aceptable.

Modificaciones de dosis por Reacciones Adversas:

La interrupción de Sorafenib es recomendada in pacientes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico.

En algunos casos la interrupción o discontinuación puede ser requerida. (ver Advertencias y Precauciones)

Tabla 1: Reacciones Adversas que requieren modificación de la dosis de Sorafenib.

Reacción Adversa	Grado CTCAE	Acción	Reducción de Dosis y Reanudación
Eventos Cardiovasculares			
Isquemia o Infarto	Grado 2 o superior	Discontinuar	No reanudar
Insuficiencia Cardíaca congestiva	Grado 3	Interrumpir ^a hasta Grado no mayor a 1	Disminuir la Dosis 1 nivel ^{b,c}
	Grado 4	Discontinuar	No reanudar
Hemorragia que requiere intervención quirúrgica	Grado 2 o superior	Discontinuar	No reanudar
Hipertensión	Grado 2 asintomático. Con presión diastólica 90-99 mm Hg	Tratamiento con terapia antihipertensiva	Continuar con la dosis monitoreo estricto de la Presión
	Grado 2 Sintomática o persistente o Grado 2 Sintomática Incrementos mayores a 20 mm Hg (diastólica) o mayor a 140/90 mm Hg, con límites previos normales o Grado 3	Interrumpir hasta que los síntomas remitan con presión diastólica sea no mayor a 90 mm Hg	Tratamiento con terapia anti-hipertensiva. Disminuir la Dosis 1 nivel ^c al reanudar. Si es necesario reducir otro nivel ^{b,c}
	Grado 4	Discontinuar	No reanudar
Perforación Gastrointestinal	Cualquier grado	Discontinuar	No reanudar
Prolongación intervalo QT	Monitorear electrolito y ECG. Si QTc es mayor a 500 miliseg, o se incrementa la línea de base en 60 miliseg o más	Interrumpir. Corregir las anomalías de electrolitos (Mg, K, Ca)	Aplicar juicio médico antes de reiniciar.
Daño Hepático Severo, inducido por drogas	ALT Mayor a Grado 3 y AST/ALT mayor a 3 veces el límite superior normal con bilirrubina mayor a 2 veces el límite superior normal (en ausencia de otra causa)	Discontinuar	No reanudar
Toxicidades no	Grado 2	Tratar a tiempo	Disminuir la Dosis 1

hematológicas			nivel ^c al reanudar
	Grado 3		
	1er ocurrencia	Interrumpir hasta Grado no mayor 2	Disminuir la Dosis 1 nivel ^c al reanudar
	Sin mejoras dentro de los 7 días O 2da o 3er ocurrencia	Interrumpir hasta Grado no mayor 2	Disminuir la Dosis 2 niveles ^c al reanudar
	4ta ocurrencia	Interrumpir. Interrumpir hasta Grado no mayor 2	Disminuir la Dosis 3 niveles ^c al reanudar
Grado 4	Discontinuar	No reanudar	

- a. si no se observa recuperación luego de 30 días de interrupción, el tratamiento deberá discontinuarse
- b. si se requiere una reducción mayor a 2 dosis el tratamiento deberá discontinuarse
- c. Carcinoma hepatocelular y renal (400 mg diarios, 200 mg diarios o 400 mg día por medio) y cáncer de tiroides (800 mg a 600mg, 400 mg y 200mg. Ver detalles de reducción por indicación)
- d. Adicionalmente cualquier grado de incremento de Fosfatasa alcalina en ausencia de patología conocida de huesos y Grado 2 o mayor de incremento de bilirrubina, cualquiera de los siguientes: IRN mayor o igual 1,5, Ascitis y/o encefalopatía en ausencia de cirrosis marcada u otro daño considerado debido a Daño Hepático Severo, inducido por drogas

Pacientes con toxicidad cutánea:

Tabla 2: Esquema sugerido de modificación de dosis en pacientes con toxicidad cutánea como efecto adverso con CHC y CCR y CTD

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de dosis de Sorafenib	
		Carcinoma Hepatocelular y Renal	Carcinoma Diferenciado de Tiroides
Grado 2: Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente	1º aparición	Continuar con el tratamiento con SORAFENIB FINADIET y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Si no mejora dentro de los 7 días, ver a continuación.	Disminuir la dosis de SORAFENIB FINADIET a 600 mg al día. Si no mejora en 7 días, ver más abajo
	No hay una mejora dentro de los siete días o hay una 2º ó 3º aparición.	Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB FINADIET hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 - 1. Luego reanudar el tratamiento con Sorafenib, disminuir la dosis diaria en 1 nivel (a 400 mg diarios o día por medio)	Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB FINADIET hasta que la toxicidad disminuya a grado 1. Luego reanudar el tratamiento con Sorafenib, disminuir la dosis (ver Tabla 3)
	4º aparición	Discontinuar el tratamiento con SORAFENIB FINADIET.	



Grado 3: Descamación húmeda, 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.	1º aparición	Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB FINADIET hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con SORAFENIB FINADIET, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400 mg día por)	Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB FINADIET hasta que la toxicidad disminuya a grado 1. Luego de reanudar el tratamiento con SORAFENIB FINADIET, disminuir la dosis 1 nivel. (ver Tabla 3)
	2º aparición	Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB FINADIET hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con SORAFENIB FINADIET, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400 mg cada segundo día).	Interrumpir el tratamiento con SORAFENIB FINADIET hasta que la toxicidad disminuya a grado 1. Luego de reanudar el tratamiento con SORAFENIB FINADIET, disminuir la dosis 2 niveles. (ver Tabla 3)
	3º aparición	Discontinuar el tratamiento con SORAFENIB FINADIET.	

Tabla 3: Dosis Recomendada para pacientes con Carcinoma Diferenciado de Tiroides, que requieren reducción de Dosis.

Reducción de Dosis	Sorafenib Finadiet Dosis Inicial	Modificación de la dosis de Sorafenib
Primera reducción de dosis	Dosis diaria 600 mg	400 mg y 200 mg cada 12 horas (2 comp. rec y 1 comp. rec. cada 12 horas – cualquiera de las dosis puede tomarse primero)
Segunda reducción de dosis	Dosis diaria 400 mg	200 mg dos veces al día (1 comp. rec dos veces al día)
Tercera reducción de dosis	Dosis diaria 200 mg	200 mg una vez al día (1 comp. rec una vez al día)

Cuando es necesario reducir la dosis por efectos adversos dermatológicos, reducir la dosis de SORAFENIB FINADIET como se indica en la Tabla 2.

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 FINADIET, la dosis 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 de CYP3A4: La utilización concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 disminuyen la concentración plasmática de Sorafenib, por lo que deben ser

evitados (ej. *Hypericum 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 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

SORAFENIB FINADIET está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a Sorafenib o a cualquiera de sus excipientes.

SORAFENIB FINADIET en combinación con Carboplatino y Paclitaxel está contraindicado en pacientes con cáncer de células escamosas del pulmón.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Eventos cardíacos:

No se recomienda en enfermedad coronaria inestable o con un infarto de miocardio reciente.

Se considerará la interrupción temporal o permanente de Sorafenib en pacientes que desarrollen eventos cardiovasculares (ver "Reacciones Adversas" y "Propiedades farmacocinéticas").

Hemorragia: Puede producirse un incremento del riesgo de sangrado después de la administración de Sorafenib.

Si un evento hemorrágico necesita intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de SORAFENIB FINADIET (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 FINADIET en pacientes con CDT.

Hipertensión:

La presión sanguínea deberá controlarse semanalmente, durante las primeras seis semanas de la terapia con SORAFENIB FINADIET y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En los pacientes tratados con Sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión.

En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento anti-hipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporal o permanente de SORAFENIB FINADIET (ver "Reacciones Adversas").

La discontinuación permanente de la terapia con Sorafenib debido a hipertensión se observó en 0,33 % de pacientes de CHC, en 0,22 % de pacientes con CCR, y en 0,48 % de pacientes con CDT.

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.

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 o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente del tratamiento (ver "Reacciones Adversas").

La discontinuación permanente de la terapia con Sorafenib debido a reacciones mano-pie se produjo en 1,3% con CHC, en 0,7% con CCR y en 5,3 con CDT.

Han sido reportados casos de toxicidad dermatológica severa, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson y NET (necrosis epidérmica tóxica). Si se sospecha de SSJ o NET discontinuar el tratamiento con Sorafenib.

Perforación gastrointestinal: La perforación gastrointestinal es un evento adverso poco frecuente informado en menos del 1% de los pacientes medicados con Sorafenib.

En algunos casos este evento no ha sido asociado con un eventual tumor intra-abdominal. La terapia con Sorafenib deberá discontinuarse (ver "Reacciones Adversas").

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). Los pacientes tratados concomitantemente con Warfarina deberán ser controlados regularmente para el tiempo de protrombina, RIN y episodios hemorrágicos clínicos, para detectar cambios (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 FINADIET en la cicatrización de heridas.

En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con SORAFENIB FINADIET 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 FINADIET después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en el juicio clínico de la cicatrización adecuada de la herida.

Incremento de la mortalidad observada con Sorafenib administrado en combinación con Carboplatino /Paclitaxel y Gemcitabina /Cisplatino en Cáncer de Pulmón de Células escamosas

En pacientes con estado IIIB-IV de Cáncer de pulmón de células no pequeñas, los pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas experimentaron mayor mortalidad con la administración adicional de Sorafenib, comparado con aquellos tratados con Carboplatino/ Paclitaxel, solamente.

El uso de Sorafenib en pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas en combinación con:

Carboplatino/ Paclitaxel está **CONTRAINDICADO**

Gemcitabina/Cisplatino **NO SE RECOMIENDA**

La seguridad y efectividad de Sorafenib no ha sido establecida en pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas (NSCLC).

Prolongación del intervalo QT: 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 anti-arrítmicos 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 en estos pacientes deben ser considerados controles periódicos de electrolitos (magnesio, potasio, calcio) y electrocardiogramas durante el tratamiento.

Trastornos hepáticos:

Sorafenib induce hepatitis que se caracteriza por daño hepatocelular con incremento significativo de las transaminasas, daño y muerte. Pueden incrementarse bilirrubina y RNI. La incidencia de daño hepático severo, definida por el aumento de los niveles de transaminasas de hasta 20 veces el límite superior normal o elevaciones de transaminasas con secuelas clínicas significativas. (p. ej. elevado RNI, ascites, fatal o trasplante), en monoterapia global.

Monitorear la función hepática regularmente. En caso de aumento de significativo de transaminasas sin justificación alternativa, tal como hepatitis viral o progreso de la malignidad, discontinuar Sorafenib.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Embarazo: Embarazo categoría D

Basado en el mecanismo de acción y hallazgos en animales, Sorafenib puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En ratas y conejos, el Sorafenib ha mostrado efectos teratogénicos y toxicidad embrio-fetal (incluyendo un incremento de pérdida post-implante, reabsorción, retardo esquelético y retardo de peso fetal).

Los efectos ocurren a dosis considerablemente menores que las recomendadas en humanos 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.

Mujeres embarazadas y con potencial de concebir deben ser informadas acerca de:

A.-El potencial riesgo para el feto a fin de evitar el embarazo durante el tratamiento con SORAFENIB.

B.-Utilizar un método Anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Sorafenib.

C -Se recomienda no amamantar hasta 2 semanas luego de finalizar el tratamiento.

Varones con parejas mujeres en edad fértil:

Informar a los pacientes de sexo masculino cuyas parejas posean potencial de concebir o estén embarazadas utilizar un método Anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la administración de la última dosis de Sorafenib.

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

SORAFENIB FINADIET altera la supresión tiroidea exógena. Controlar los niveles de TSH mensualmente y ajustar la medicación de reemplazo de tiroides, según sea necesario, en los pacientes con CDT.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS:

Inductores de CYP3A4: La administración concomitante de una dosis oral de 400 mg de Sorafenib, y 600 mg diarios de Rifampicina durante 5 días en voluntarios sanos. disminuye el AUC del Sorafenib en un 37% (promedio). Evitar el uso concomitante de inductores fuertes de CYP3A4 (tales como: Carbamacepina, Dexametasona, Fenobarbital, Fenitoína, Rifabutina, *Hipericum perforatum*, también conocido como la "Hierba de San Juan") cuando es posible debido a que estas drogas disminuyen la exposición sistémica a Sorafenib.

Inhibidores de CYP3A4 y sustratos de isoformas CYP:

Ketoconazol es un fuerte inhibidor de CYP3A4 y P-glicoproteína, administrado a una dosis oral de 400 mg una vez al día durante 7 días no alteró el AUC de una dosis de 50 mg Sorafenib en voluntarios sanos.

Efectos sobre otras drogas: La administración de Sorafenib 400 mg dos veces diarias durante 28 días no alteró la exposición sistémica de Midazolam (sustrato de CYP3A4), Dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) y Omeprazol (sustrato de CYP2C19) administrados concomitantemente.

Neomicina:

Neomicina administrada como una dosis oral de 1 g tres veces al día durante 5 días disminuyó el AUC en un 54% en voluntarios sanos a los que se administró una dosis de 400 mg Sorafenib. Los efectos de otros antibióticos sobre la farmacocinética de Sorafenib no han sido estudiados

Drogas que incrementan el pH gástrico La solubilidad acuosa de Sorafenib es dependiente del pH, a pH más altos el resultado es una disminución de la solubilidad. Aunque Omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones, administrado a una dosis de 40 mg, una vez al día durante 5 días, no evidenció un cambio clínicamente significativo en la exposición a una sola dosis de Sorafenib

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 ± 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.

Sustratos CYP2C9

El posible efecto del Sorafenib sobre un sustrato CYP2C9 se valoró entre pacientes a los que se había administrado Sorafenib o placebo en combinación con Warfarina. Los cambios medios de los valores basales de INR-TP no fueron mayores entre los pacientes con Sorafenib que en los tratados con el placebo, lo que sugiere que el Sorafenib no inhibe CYP2C9 *in vivo*.

Embarazo, lactancia y fertilidad:

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 prevee 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 FINADIET no debe utilizarse durante el embarazo. El médico sólo debe considerar la utilización de SORAFENIB FINADIET si los posibles beneficios justifican los potenciales riesgos para el feto (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo-Embarazo, Advertencias y precauciones especiales de empleo- Lactancia, y Datos de Seguridad Preclínica).

Mujeres en edad fértil: Sorafenib ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en animales. Tanto las mujeres, como los hombres deben utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de finalizar el mismo en el caso de las mujeres, y durante los 3 meses posteriores a la finalización en el caso de los varones con parejas mujeres en edad fértil.

Lactancia: No se sabe 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 FINADIET.

Se recomienda no amamantar hasta 2 semanas posteriores a la finalización del tratamiento.

Fertilidad: Los resultados de estudios 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 FINADIET en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

Empleo en mayores de 65 años: El total de pacientes con CHC y el total, pacientes con CCR tratados con comprimidos de Sorafenib tenían 65 años o más y algunos tenían 75 años o más. No se han encontrado diferencias de seguridad y eficacia entre los pacientes mayores a 75 años o mayores a 65 años y los menores. Otra información clínica tampoco identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y menores; sin embargo, no se puede descartar que exista una mayor sensibilidad en algunos pacientes mayores (ver Posología y modo de administración).

Empleo en enfermos hepáticos: Ver: Advertencias y precauciones especiales de empleo y Posología y modo de administración. Estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que el Sorafenib es primariamente metabolizado por el hígado. Estudios comparativos han mostrado en pacientes con trastornos de la función hepática leve (Child-Pugh A) y moderados (Child-Pugh B), valores de ABC 23 a 65% menores que pacientes con función hepática normal. La exposición sistemática y los datos de seguridad en pacientes con CHC (Child-Pugh A Y B) fueron comparables. (Ver Propiedades farmacocinéticas). SORAFENIB FINADIET no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia Child-Pugh C.

Empleo en enfermos renales: Ver: Advertencias y precauciones especiales de empleo y Posología y modo de administración. SORAFENIB no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis. No es necesario el ajuste de dosis cuando se administre SORAFENIB FINADIET a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, no sometidos a diálisis. Se recomienda controlar el balance hídrico y los electrolitos en pacientes con riesgo de una disfunción renal.

Efectos sobre la capacidad de 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

Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) en pacientes tratados con Sorafenib que se consideraron relacionadas con comprimidos de Sorafenib, comprenden diarrea, fatiga, infección, alopecia, pérdida de peso, reacción cutánea en manos y pies, rash, pérdida de peso, anorexia, náuseas, dolor gastrointestinal y abdominal, hipertensión, y hemorragia.

Anomalías de laboratorio de los pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC)

La hipofosfatemia fue un resultado frecuente de laboratorio. La etiología de la hipofosfatemia asociada a Sorafenib es desconocida.

Elevación de la lipasa fue observada en los pacientes tratados con Sorafenib.

Se reportó aumento de la amilasa. Muchos de las elevaciones de lipasa y amilasa fueron transitorias y en la mayoría de los casos el tratamiento con Sorafenib no fue interrumpido.

Hipoalbuminemia fue observada en pacientes tratados con Sorafenib

Elevaciones en el INR fue observada en pacientes tratados con Sorafenib.

Se reportó linfopenia y Trombocitopenia y también hipocalcemia e hipokalemia

Anomalías de laboratorio de los pacientes con carcinoma de células renales (CCR)

La hipofosfatemia fue un resultado frecuente de laboratorio, aumentos de lipasa y de la amilasa en pacientes tratados con Sorafenib

Muchos de las elevaciones de lipasa y amilasa fueron transitorias y en la mayoría de los casos el tratamiento con Sorafenib no fue interrumpido.

Se reportó linfopenia en los pacientes tratados con Sorafenib. Neutropenia, Trombocitopenia, hipocalcemia e hipokalemia

Anomalías de laboratorio de los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides:

Los niveles elevados de TSH se discuten en la sección Advertencias y precauciones especiales de empleo-Alteración de la supresión de TSH en el Carcinoma Diferenciado de Tiroides.

El aumento relativo para las siguientes anormalidades de laboratorio observadas en pacientes con CDT tratados con comprimidos de Sorafenib es mayor al observado en los pacientes con CCR y CHC tratados con Sorafenib: lipasa, amilasa, hipokalemia, hipofosfatemia, neutropenia, linfopenia, anemia y trombocitopenia.

Se observaron elevaciones de ALT Y AST en suero

La hipocalcemia fue más frecuente y más grave en los pacientes con CDT especialmente en aquellos con una historia de hipoparatiroidismo, en comparación con los pacientes con CCR o CHC.

Experiencias adversas postcomercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones farmacológicas adversas durante el uso postcomercialización de comprimidos 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: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica*.

Hipersensibilidad: angioedema.

Musculoesqueléticos: rabdomiólisis, osteonecrosis de mandíbula

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe tratamiento específico para la sobredosis de SORAFENIB FINADIET

La mayor dosis de comprimidos 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 FINADIET y deberá ser provisto tratamiento de soporte.

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

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS".

**Este medicamento debe ser usado bajo prescripción médica
y no puede repetirse sin nueva receta médica**

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C

**"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."**

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

Envases de uso hospitalario exclusivo conteniendo 504 y 1008 comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: XXXX

Director Técnico: Diego Saubermann. Farmacéutico.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71 (C1208ABE)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

TE: (011) 4981-5444/5544/5644

www.finadiet.com.ar

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

Fecha última revisión:/.....



SAUBERMANN Diego Fabio
CUIL 20255567412



RAMOS Roxana Ruth
CUIL 27176321992



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

SORAFENIB FINADIET
SORAFENIB (COMO TOSILATO) 200 mg

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Lote - Vencimiento



SAUBERMANN Diego Fabio
CUIL 20255567412



RAMOS Roxana Ruth
CUIL 27176321992



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Hipólito Yrigoyen 3771 - (C1208ABE) Buenos Aires - Tel. (54-11) 4981-5444/5544/5644/5744 - Fax: (54-11) 4983-0930

Página 1 de 1



Proyecto de Rótulo Envase Secundario

Industria Argentina

Contenido: 112 comprimidos recubiertos.

SORAFENIB FINADIET

SORAFENIB (COMO TOSILATO) 200 mg

Comprimidos recubiertos

Uso oral

Venta bajo receta archivada

Lote - Vencimiento

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene:

Sorafenib 200 mg
(como tosilato 274,0 mg)

Excipientes: Celulosa microcristalina PH101, Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa E15, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de Hierro Rojo CI 77491 c.s.p.

Posología y modo empleo: Ver Prospecto Adjunto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Conservar en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: XXXX

Dirección Técnica: Diego F. Saubermann. Farmacéutico.

FINADIET S.A.C.I.F.I.

Hipólito Yrigoyen 3769/71, (C1208ABE)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. (011) 4981-5444/5544

www.finadiet.com.ar

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda, Buenos Aires, Argentina.

Nota: Este texto se repite en los envases conteniendo 504 y 100
de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



SAUBERMANN Diego Fabi
C1208ABE
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. (011) 4981-5444/5544/5644/5744
www.finadiet.com.ar



RAMOS Roxana Ruth
CUIL 27176321992



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

cubiertos de 200 mg,



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 18 DE OCTUBRE DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 8556

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59090

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: LABORATORIO FINADIET S.A.C.I.F.I

N° de Legajo de la empresa: 6803

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SORAFENIB FINADIET

Nombre Genérico (IFA/s): SORAFENIB

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

SORAFENIB 200 mg COMO SORAFENIB TOSILATO 274 mg

Excipiente (s)

CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 16,7 mg NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 27,2 mg NÚCLEO 1
 HIDROXIPROPILCELULOSA E15 17 mg NÚCLEO 1
 LAURILSULFATO DE SODIO 3,4 mg NÚCLEO 1
 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,7 mg NÚCLEO 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 3,6 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 2,25 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 1,8 mg CUBIERTA 1
 TALCO 1,35 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 1 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 4 BLISTERS X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

18 BLISTERS X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

36 BLISTERS X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA DE CARTON CONTENIENDO 4 BLISTERS X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

CAJA DE CARTON CONTENIENDO 18 BLISTERS X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CAJA DE CARTON CONTENIENDO 36 BLISTERS X 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 112, 504 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1008 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

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 Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE05

Acción terapéutica: Antineoplásico

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Sorafenib está indicado para el tratamiento de: - Carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. - Carcinoma celular renal (CCR) avanzado de células renales. - Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al tratamiento con Iodo radiactivo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

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



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	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
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPOLITO YRIGOYEN N° 3769/71	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000303-17-3



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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 Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

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