



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

**Disposición**

**Número:** DI-2020-8129-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 28 de Octubre de 2020

**Referencia:** 1-0047-2000-000072-18-0

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000072-18-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

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

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

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 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial XOLINIB y nombre/s genérico/s SORAFENIB TOSILATO, 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 ASPEN SA.

ARTÍCULO 2°.-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 - 03/08/2020 12:08:06, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 24/07/2020 15:10:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 03/08/2020 12:08:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 03/08/2020 12:08:06 .

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- 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 5°.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 09/10/2020 10:45:15 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- 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 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- 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° 1-0047-2000-000072-18-0

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2020.10.28 13:05:24 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: 2020.10.28 13:05:26 -03:00

## **Información para el Paciente**

**XOLINIB**  
**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

Lea la Información para el Paciente que viene con XOLINIB antes de comenzar a tomarlo y cada vez que compre un nuevo envase. Puede haber nueva información. Este folleto NO cumple la función de hablar con su médico o profesional de la salud sobre su condición médica o su tratamiento.

### **¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBE CONOCER SOBRE XOLINIB?**

**XOLINIB puede provocar defectos de nacimiento o muerte de un bebé por nacer.**

- Las mujeres no deben quedar embarazadas durante el tratamiento con XOLINIB y durante por lo menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento.
- Los hombres y mujeres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XOLINIB y durante por lo menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento.

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

### **¿QUÉ ES XOLINIB?**

XOLINIB es un medicamento para tratar cierto tipo de cáncer de hígado, riñón o tiroides llamado:

1. Carcinoma hepatocelular (CHC, un tipo de cáncer de hígado), cuando no se puede tratar con cirugía.
2. Carcinoma de células renales (CCR, un tipo de cáncer de riñón) avanzado.
3. 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 XOLINIB en niños.

### **¿QUIÉNES NO DEBEN TOMAR XOLINIB?**

**No tome XOLINIB si es alérgico a cualquiera de sus componentes.** Busque al final de este folleto un listado completo de componentes.

### **¿QUÉ DEBO DECIRLE A MI MÉDICO ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON XOLINIB?**

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
- 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 XOLINIB?"
- está amamantando o tiene pensado amamantar. XOLINIB puede hacer daño a su bebé
- 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.

XOLINIB y algunos otros medicamentos pueden interactuar entre sí 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 XOLINIB hasta que haya hablado con su médico.

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

### **¿CÓMO TOMO XOLINIB?**

- Tome XOLINIB exactamente como se le indicó. Continuará el tratamiento con XOLINIB durante el tiempo necesario que su médico considere que lo ayudará.
- La dosis usual de XOLINIB es de 2 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 XOLINIB enteros con agua.
- Tome XOLINIB con el estómago vacío (por lo menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida).

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

### ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS COLATERALES DE XOLINIB?

XOLINIB 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.
- **elevada presión arterial.** Debe controlarse semanalmente la presión arterial durante las primeras 6 semanas de iniciar el tratamiento con XOLINIB. La elevada presión arterial debe monitorearse y tratarse durante del tratamiento con XOLINIB.
- **problemas cardíacos.** Hable con su médico sobre estos problemas potenciales.
- **problemas de hemorragia.** XOLINIB puede aumentar sus probabilidades de sufrir hemorragias.
- **perforación del intestino.** Consulte a su médico cuando tenga fiebre, náuseas, vómitos o dolores abdominales severos.
- **posibles problemas de cicatrización.** Si Ud. necesita algún tratamiento quirúrgico o dental, indíquelo que está recibiendo XOLINIB. Deberá interrumpirse durante algún tiempo para ciertos tipos de cirugía.
- **defectos de nacimiento o muerte de un bebé por nacer.** Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre XOLINIB?"

### Otros efectos colaterales con XOLINIB pueden incluir:

- erupción, enrojecimiento o comezón de la piel,
- piel seca,
- piel inflamada, seca o escamosa, que se descama (dermatitis, descamación cutánea),
- enrojecimiento de la cara y, a menudo, de otras áreas de la piel (rubor),
- inflamación de los vasos de la piel que puede resultar en una erupción (vasculitis leucocitoclástica),
- reacción alérgica severa repentina (reacción anafiláctica),
- afinamiento del cabello o caída por sectores,
- diarrea (movimientos intestinales frecuentes y/o heces flojas),
- estreñimiento,
- náusea y/o vómitos,
- boca inflamada o seca, dolor en la lengua (estomatitis e inflamación de mucosas),
- aftas bucales,
- distorsión del sentido del gusto (disgeusia),
- secreción nasal fluida (rinorrea),
- acidez estomacal (enfermedad por reflujo gastroesofágico),
- alteración de la voz (disfonía),
- debilidad y cansancio,
- pérdida del apetito (anorexia),
- mareos, hormigueo o dolor en sus manos y pies,
- dolor articular o muscular,
- Contracción involuntaria y repentina de un músculo (espasmos musculares),
- dolores abdominales,
- inflamación del hígado que puede ocasionar náusea, vómito, dolor abdominal e ictericia (hepatitis inducida por fármacos),
- fiebre.
- infección,
- pérdida de peso,
- desgarros musculares anormales que pueden producir problemas renales (rabdomiolisis),
- enfermedad cutánea grave con ampollas dolorosas en la piel y membranas mucosas, incluyendo un desprendimiento extenso de la piel (síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica),
- inflamación de los folículos pilosos (foliculitis),
- engrosamiento de la capa exterior de la piel (hiperqueratosis),
- cáncer de piel (queratoacantomas / cáncer de células escamosas de la piel),
- 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)

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

Estos no son todos los efectos colaterales con XOLINIB.

Consulte con su médico para obtener más información.

## ¿CÓMO DEBO CONSERVAR XOLINIB?

- **Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.**
- **Guarde XOLINIB y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**
- Conservar los comprimidos en el envase original.

## INFORMACIÓN GENERAL SOBRE XOLINIB

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

No use XOLINIB para una afección para la cual no se lo haya prescripto. 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 XOLINIB. Si desea más información, hable con su médico.

## ¿CUÁLES SON LOS COMPONENTES DE XOLINIB?

**Componente activo:** Tosilato de sorafenib

**Componentes inactivos:** Croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol y dióxido de titanio.

## PRESENTACIÓN

Envases con 112 comprimidos.

## CONSERVACIÓN

Conservar los comprimidos en el envase original.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247//0800-444-8694

Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777//0800-333-0160

Hospital Fernandez: (011) 4808-2655 / 4801-7767

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:...

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

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

## Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



# PROYECTO DE PROSPECTO

## XOLINIB

**SORAFENIB 200 mg**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tosilato de sorafenib 274,0 mg (equivalente a 200 mg de sorafenib) en un excipiente de Croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol y dióxido de titanio.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

### INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario al tratamiento con yodo radiactivo.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de proteína quinasa.

Código ATC: L01XE05

### Propiedades farmacodinámicas

**Mecanismo de acción:** el sorafenib es un inhibidor multiquinasa 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- $\beta$ ). 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.

### Propiedades farmacocinéticas

#### **Absorción y distribución**

Después de la administración de los comprimidos de XOLINIB, 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% 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 de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* es del 99,5%.

#### **Metabolismo/Biotransformación**

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

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

#### **Eliminación**

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

#### **Farmacocinética en estado de equilibrio**

Dosis múltiples de XOLINIB 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 XOLINIB 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.

#### **Farmacocinética en poblaciones especiales**

## Ancianos (mayores de 65 años) y sexo

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.

## 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), 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 (Child-Pugh B).

La farmacocinética del sorafenib no se ha estudiado entre pacientes con insuficiencia hepática severa (categoría Child-Pugh C) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Posología y modo de administración").

## Pacientes con 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

### Vía de administración oral.

Tomar con un vaso de agua.

## Adultos

La dosis diaria recomendada de **XOLINIB** 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.

## Duración del tratamiento

El tratamiento debe continuarse hasta que ya no suponga ningún beneficio clínico para el paciente o hasta que se manifieste una toxicidad no aceptable.

### Titulación de la dosis, ajuste de dosis e indicaciones especiales de control

#### **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 **XOLINIB** 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 **XOLINIB** en una sola toma diaria (ver: "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Si fuera necesario reducir aún más la dosis, administrar una sola dosis de 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) cada segundo día.

#### **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 XOLINIB	
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)

Cuando es necesario reducir la dosis por efectos adversos dermatológicos, reducir la dosis de **XOLINIB** como se indica en la Tabla 3 más adelante.

## Pediatría

no se ha establecido la seguridad y eficacia de **XOLINIB** en pacientes pediátricos.



### Ancianos (mayores de 65 años)

sexo o peso corporal del paciente 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. El **XOLINIB** no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (ver Propiedades farmacocinéticas-Farmacocinética en poblaciones especiales- Pacientes con insuficiencia hepática y Advertencias y precauciones especiales de empleo-Trastornos hepáticos).

### 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. **XOLINIB** no se ha estudiado en pacientes dializados o con insuficiencia renal grave (ver Propiedades farmacocinéticas-Farmacocinética en poblaciones especiales-Pacientes con insuficiencia renal).

### 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
<b>Grado 1:</b> 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 <b>XOLINIB</b> y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático.
<b>Grado 2:</b> Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente	1° aparición	Continuar con el tratamiento con <b>XOLINIB</b> y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Si no mejora dentro de los siete días, ver a continuación.
	No hay una mejora dentro de los siete días o hay una 2° o 3° aparición	Interrumpir el tratamiento con <b>XOLINIB</b> hasta que la toxicidad disminuye a grado 0 o 1.
	4° aparición	Interrumpir el tratamiento con <b>XOLINIB</b>
<b>Grado 3:</b> 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.	1° o 2° aparición	Interrumpir el tratamiento con <b>XOLINIB</b> hasta que la toxicidad disminuye a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con <b>XOLINIB</b> , disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400 mg cada segundo día).
	3° aparición	Discontinuar el tratamiento con <b>XOLINIB</b>

**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 de XOLINIB
<b>Grado 1:</b> Entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, tumefacción indolora, eritema o malestar de las manos o pies que no altera las actividades normales del paciente	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con <b>XOLINIB</b>
<b>Grado 2:</b> Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o incomodidad que	Primera aparición	Disminuir la dosis de <b>XOLINIB</b> a 600 mg al día. Si no mejora en 7 días, ver más abajo.

afecta a las actividades normales del paciente	Sin mejoría dentro de los 7 días con dosis reducida o 2° aparición	Interrumpir <b>XOLINIB</b> hasta que remita o mejore a grado 1. Si se reanuda <b>XOLINIB</b> , disminuir la dosis (ver <i>Tabla 1</i> )
	3° aparición	Interrumpir <b>XOLINIB</b> hasta que remita o mejore a grado 1. Si se reanuda <b>XOLINIB</b> , disminuir la dosis (ver <i>Tabla 1</i> )
	4° aparición	Interrumpir <b>XOLINIB</b> de forma permanente
<b>Grado 3:</b> 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.	1° aparición	Interrumpir <b>XOLINIB</b> hasta que remita o mejore a grado 1. Si se reanuda <b>XOLINIB</b> , disminuir la dosis (ver <i>Tabla 1</i> )
	2° aparición	Interrumpir <b>XOLINIB</b> hasta que remita o mejore a grado 1. Cuando se reanuda <b>XOLINIB</b> disminuir la dosis en 2 niveles de dosis (ver <i>Tabla 1</i> )
	3° aparición	Interrumpir <b>XOLINIB</b> 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 **XOLINIB**, la dosis de **XOLINIB** 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. 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 **XOLINIB** 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

**XOLINIB** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a sorafenib o a cualquiera de sus excipientes.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

### Embarazo

#### 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 de inducir toxicidad embrio-fetal (incluyendo un incremento de pérdida post-implante, reabsorción, retardo esquelético y retardo de peso fetal). Los efectos ocurren a dosis considerablemente menores que las recomendadas para el humano de 400 mg dos veces por día (aproximadamente 500 mg/m<sup>2</sup>/día en base a la superficie corporal). Se observó el desarrollo de efectos adversos intrauterinos a dosis  $\geq 1,2$  mg/m<sup>2</sup>/día en ratas y 3,6 mg/m<sup>2</sup>/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 **XOLINIB** en mujeres embarazadas. Mujeres con potencial de concebir deben ser informadas de evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con **XOLINIB**. 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 **XOLINIB** 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.

Estudios en animales (ratas Wistar) han revelado que aproximadamente el 27% de sorafenib radiomarcado se secreta por leche.

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

La discontinuación permanente de la terapia con **XOLINIB** debido a reacciones mano-pie se produce en 4 de cada 297 pacientes de CHC, en 3 de cada 451 pacientes con CRC y en 11 de cada 207 pacientes con CDT.

### 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 **XOLINIB** y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En el estudio de CHC, la hipertensión fue informada en aproximadamente el 9,4% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en el 4,3% del grupo placebo. En el Estudio 1 de CCR, la hipertensión fue informada en aproximadamente el 16,9% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en 1,8% del grupo placebo. En el estudio de CDT, se informó hipertensión en el 40,6% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en el 12,4% de los pacientes tratados con placebo.

En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporal o permanente de **XOLINIB** (ver "*Reacciones Adversas*").

La discontinuación permanente de la terapia con **XOLINIB** debido a hipertensión ocurre en 1 de cada 297 pacientes de CHC, en 1 de cada 451 pacientes con CCR del Estudio 1, Y en 1 de cada 207 pacientes en el estudio de CDT.

### Isquemia cardíaca y/o infarto

En el estudio CHC, la incidencia de episodios de isquemia cardíaca o infarto de miocardio, surgidos durante el tratamiento con **XOLINIB**, fue de 2,7%, Y en el grupo placebo fue de 1,3%; la incidencia de isquemia cardíaca o infarto de miocardio en el Estudio CCR 1 resultó ser mayor en el grupo de **XOLINIB** (4,9%) que en el del placebo (0,4%); y en el Estudio CDT, la incidencia de isquemia cardíaca o infarto de miocardio fue del 1,9 % en el grupo tratado con **XOLINIB**, mientras que en el grupo tratado con placebo fue del 0%. De estos estudios se descartó a los pacientes con enfermedad coronaria inestable o con un infarto de miocardio reciente. Se sopesará la interrupción temporal o permanente de **XOLINIB** si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio (ver "*Reacciones Adversas*" y "*Propiedades farmacocinéticas*")

### Prolongación del intervalo QT

**XOLINIB** ha demostrado prolongar el intervalo QT/QTc (ver "*Estudio Clínicos-Prolongación del intervalo QT*"), 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 **XOLINIB** 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. En el estudio CHC no se hizo evidente un exceso de hemorragias sin relación de causalidad; y la frecuencia de hemorragias de esófago fue 2,4% en pacientes tratados con **XOLINIB** y 4% en pacientes tratados con placebo. Hemorragias con desenlace fatal fueron reportadas de todos los centros en el 2,4 % de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en el 4% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio CRC, hemorragias sin relación de causalidad fueron reportadas en el 15,3% de los pacientes en el grupo que recibió **XOLINIB** y en el 8,2% de los pacientes del grupo placebo. La incidencia de CTCAE de hemorragias grados 3 y 4 fue de 2% y 0%, respectivamente, en pacientes tratados con **XOLINIB** y de 1,3% Y 0,2%, respectivamente, en pacientes tratados con placebo. Hubo una sola hemorragia fatal por cada grupo de tratamiento en el estudio 1 de CRC. En el estudio de CDT, se reportó sangrado en el 17,4% de los pacientes tratados con **XOLINIB**, y en el 9,6% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, la incidencia de sangrado CTCAE grado 3 fue del 1% en los pacientes tratados con **XOLINIB** y del 1,4% en los pacientes tratados con placebo. No se reportó sangrado Grado 4 y hubo una hemorragia fatal en un paciente tratado con placebo.

Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de **XOLINIB** (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 **XOLINIB** 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 **XOLINIB**. En algunos casos este evento no ha sido asociado con un eventual tumor intra-abdominal. La terapia con **XOLINIB** deberá discontinuarse (ver "*Reacciones Adversas*").

## Trastornos hepáticos

la insuficiencia hepática puede reducir la concentración plasmática de sorafenib. Estudios comparativos entre Estudios 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-Pugh A) e insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 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 **XOLINIB** en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con **XOLINIB** 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 **XOLINIB** 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

**XOLINIB** 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 **XOLINIB** en comparación con el 16% de los pacientes tratados con placebo. Para los pacientes con alteración de la supresión de TSH mientras recibían **XOLINIB**, 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 UGT1 A1

el sorafenib puede incrementar la concentración plasmática de drogas que son sustratos de UGT1A1. Se recomienda precaución en la administración de **XOLINIB** 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*").

## INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

### 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 el sorafenib es metabolizado vía CYP3A4 y UGT1A9. El ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado una vez al día durante 7 días a voluntarios varones sanos no alteró el ABC medio tras aplicar una única dosis de 50 mg de sorafenib. Así pues, las interacciones farmacocinéticas de sorafenib con los inhibidores de CYP3A4 son poco probables. Estudios con microsomas hepáticos humanos mostraron que el sorafenib, tal como lo sugieren los valores de  $K_i$  de 17  $\mu$ M, 22  $\mu$ M y 29  $\mu$ M respectivamente, es un inhibidor competitivo del CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. La administración de XOLINIB 400 mg dos veces diarias durante 28 días no alteró la exposición de midazolam (sustrato de CYP3A4), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) y omeprazol (sustrato de CYP2C19) administrados concomitantemente. Esto indica que es poco probable que el sorafenib altere el metabolismo de sustratos de estas enzimas *in vivo*. Estudios con microsomas hepáticos humanos mostraron que el sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C9 con un valor  $K_i$  de 7-8  $\mu$ M.

El posible efecto del sorafenib sobre el metabolismo de la Warfarina (sustrato del CYP2C9) fue obtenido indirectamente midiendo al PT-INR. Los cambios promedio desde la línea de base en PT-INR no fue mayor en pacientes de **XOLINIB** comparado con pacientes que recibían placebo, sugiriendo que el sorafenib no inhibe el metabolismo de la Warfarina *in vivo* (ver "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*").



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 **XOLINIB**. Se recomienda tener precauciones cuando se coadministre **XOLINIB** 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  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Es de esperar una exposición sistémica hacia los sustratos de CYP2B6 y CYP2C8 cuando son administrados junto al **XOLINIB**. Se recomienda tener precauciones cuando se coadministre **XOLINIB** 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) y carboplatino (ABC = 6) con sorafenib ( $\leq 400$  mg dos veces por día), administrados con una separación de 3 días, resultó no tener efectos significativos en la farmacocinética de paclitaxel.

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

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

### Capecitabina

La administración concomitante de capecitabina (750-1050  $\text{mg}/\text{m}^2$  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 **XOLINIB**. No se conoce la significación clínica de estos resultados (ver "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*").

### Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9

Se recomienda tener precauciones cuando se administre **XOLINIB** 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 al **XOLINIB**.

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  $\text{mg}/\text{m}^2$  administrado cada 21 días), cuando es co-administrado 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  $C_{\text{max}}$ .

Se recomienda tener precauciones cuando se coadministre sorafenib con estas drogas. (ver "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*").

## 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/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal (equivalente a 1,2 veces la dosis clínica recomendada de 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/día y alteraciones en la composición de la dentina a dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> de superficie corporal (equivalente a aproximadamente 0,3 veces la dosis clínica recomendada de 500 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/día. Los perros mostraron degeneración tubular en los testículos con dosis de 600 mg/m<sup>2</sup>/día y oligospermia con 1.200 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/día en ratas y 36 mg/m<sup>2</sup>/día en conejos.

### Estudios Clínicos:

La seguridad y eficacia clínica de **XOLINIB** han sido estudiadas en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC), carcinoma de células renales (CCR), y carcinoma diferenciado de tiroides (CDT).

### Carcinoma hepatocelular

#### El estudio 3 (estudio 100554)

fue un ensayo de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con un placebo, sobre 602 pacientes con carcinoma hepatocelular: 299 pacientes sometidos a **XOLINIB** 400 mg dos veces al día y 303 a placebo. La supervivencia global (SG) constituyó la variable principal de este estudio, mientras que el tiempo hasta la progresión (THP) representó una variable secundaria.

Las características demográficas y basales de la enfermedad eran comparables entre los grupos de **XOLINIB** y del placebo, a juzgar por la edad, el sexo, la raza, la categoría funcional, la etiología (incluidas las hepatitis B y C y la hepatopatía alcohólica), el estadio TNM (estadio I: < 1% frente a < 1%; estadio II: 10,4% frente a 8,3%; estadio III: 37,8% frente a 43,6%; estadio IV: 50,8% frente a 46,9%), la ausencia de invasión vascular macroscópica y propagación tumoral extrahepática (30,1% frente a 30,0%), y el estadio BCLC (estadio B: 18,1% frente a 16,8%; estadio C: 81,6% frente a 83,2%; estadio D: < 1% frente a 0%). El estado de la función hepática según Child-Pugh se asemejó en los grupos de **XOLINIB** y del placebo (A: 95% frente a 98%; B: 5% frente a 2%). En el estudio sólo se trató a un paciente con disfunción hepática C de Child-Pugh. El tratamiento había consistido en resección quirúrgica (19,1% frente a 20,5%), tratamientos locorregionales (entre otros, ablación con radiofrecuencia, inyección percutánea de etanol y quimioembolización transarterial; 38,8% frente a 40,6%), radioterapia (4,3% frente a 5,0%) y tratamiento por vía sistémica (3,0% frente a 5,0%). El estudio se suspendió después de comprobar, en un análisis provisional previsto, que la SG había traspasado la frontera preespecificada de eficacia. Este análisis de la SG reveló una ventaja estadísticamente significativa de **XOLINIB** frente al placebo (HR: 0,69, p = 0,00058, véanse la *tabla 4* y la *figura 1*). Esta ventaja se dio en casi todos los subconjuntos analizados. Dentro los subgrupos establecidos por los factores de estratificación (categoría ECOG, presencia o ausencia de invasión vascular macroscópica, propagación tumoral extrahepática o no, y región), la razón del riesgo instantáneo favoreció siempre a **XOLINIB** sobre el placebo. El tiempo hasta la progresión tumoral (THP, evaluado por un radiólogo independiente) se prolongó significativamente más en el grupo de **XOLINIB** (HR: 0,58, p=0,000007; ver la *tabla 4*).



**Tabla 4:** resultados de eficacia del estudio (estudio 100554) en el carcinoma hepatocelular

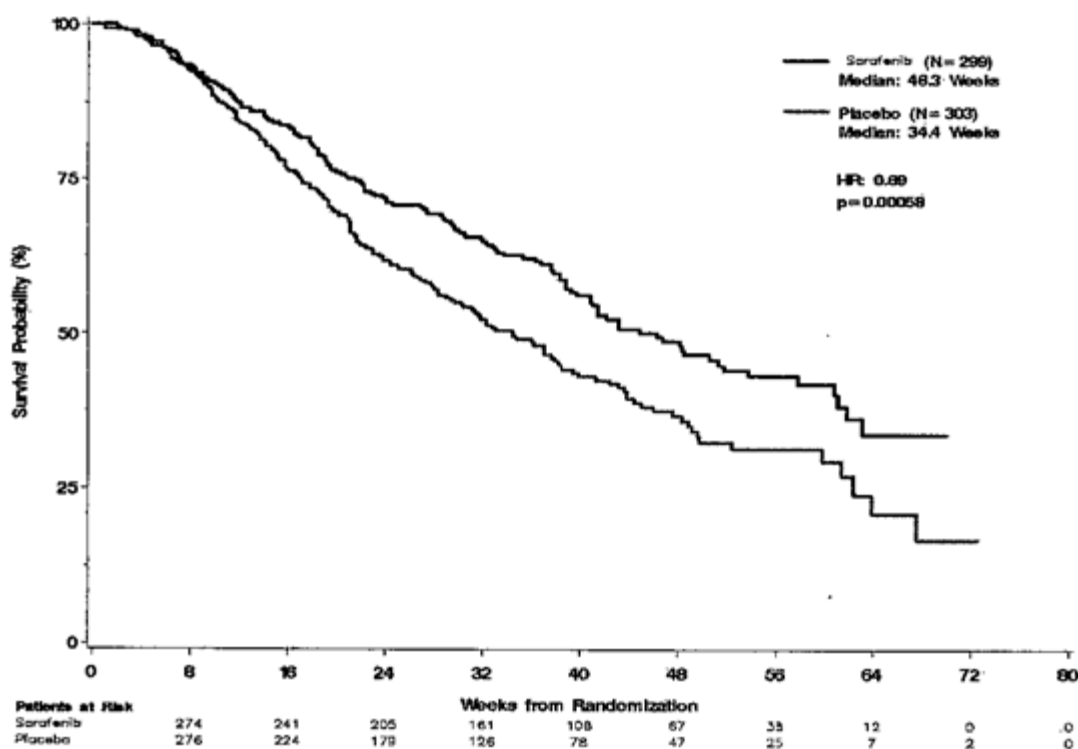
Parámetro de eficacia	<b>XOLINIB</b> (N=299)	Placebo (N=303)	Valor p	HR IC del 95%)
<b>Supervivencia global (SG)</b> [promedio, semanas (IC del 95%)]	46,3 40,9, 57,9	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)
<b>Tiempo hasta la progresión (THP)</b> [promedio, semanas (IC del 95%)]**	24,0 (18,0, 30,0)	12,3 (11,7,17,1)	0,000007	0,58 (0,45, 0,74)

IC = intervalo de confianza, HR = razón del riesgo instantáneo (**XOLINIB** sobre el placebo)

\*estadísticamente significativo porque el valor p era inferior al límite preespecificado de suspensión de O'Brien Fleming de 0,0077

\*\*revisión radiológica independiente

**Figura 1:** curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio CHC



(estudio 100554, población con intención de tratar)

Median: mediana; weeks: semanas; survival probability: probabilidad de supervivencia; patients at risk: pacientes con riesgo; weeks from randomization: semanas desde la aleatorización

### **Carcinoma de células renales**

La seguridad y la eficacia del sorafenib en el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales (CCR) se ha investigado en los dos estudios clínicos controlados y aleatorizados siguientes:

El **estudio 1 (11213)** consistió en un estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, sobre 903 pacientes. Las variables principales evaluadas en el estudio comprendieron la supervivencia global y la supervivencia sin progresión (SSP). La tasa de respuesta tumoral se considera una variable secundaria.

Se distribuyó al azar sorafenib 400 mg, dos veces al día (N=451) o un placebo (N=452) a los pacientes. Las características demográficas basales y de la enfermedad se hallaban bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento.

Casi la mitad de los pacientes presentaba una categoría funcional ECOG de 0 y la mitad pertenecía a la categoría pronóstica más baja de MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center).

De acuerdo con un análisis preliminar de la supervivencia, previsto de antemano y basado en 220 muertes, los pacientes que habían recibido sorafenib obtuvieron una mejoría de la supervivencia global del 39% en comparación con los del grupo del placebo. La razón estimada del riesgo instantáneo (riesgo de muerte con **XOLINIB** en comparación con el placebo) llegó a 0,72 (IC del 95%: 0,55-0,95; p=0,018). El umbral de significación estadística del análisis preliminar era de p<0,0005). El análisis de la supervivencia sin progresión se basó en 769 pacientes a quienes se había distribuido aleatoriamente sorafenib 400 mg, dos veces al día (N=384), o un placebo (N=385). La supervivencia sin progresión se sometió a una revisión radiológica enmascarada e independiente, sustentada en los criterios RECIST. La mediana de la supervivencia

sin progresión de los pacientes del grupo de sorafenib (167 días) duplicó la de los tratados con un placebo (84 días) (HR =0,44; IC del 95%: 0,35-0,55; p<0,000001).

El efecto sobre la supervivencia sin progresión también se exploró en diferentes subgrupos de pacientes. Estos subgrupos comprendían una edad mayor de 65 años o menor, una categoría funcional ECOG de 0 o 1, una categoría MSKCC de riesgo pronóstico de 1, la aplicación del tratamiento previo por enfermedad metastásica progresiva o por enfermedad más temprana y una evolución menor de 1;5 años o mayor de este plazo, tomando como referencia el momento del diagnóstico. El efecto de sorafenib sobre la supervivencia sin progresión resultó uniforme para todos estos subgrupos, incluidos los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con IL-2 o interferón (n=137; 65 pacientes del grupo de sorafenib y 72 del grupo del placebo), entre los que la supervivencia mediana sin progresión había resultado de 172 días con sorafenib y de 85 días con el placebo.

La respuesta tumoral general máxima la estableció el investigador, a partir de los criterios RECIST, mediante revisión radiológica. Un paciente (0,2%) del grupo de sorafenib alcanzó una respuesta completa; 43 pacientes (9,5%), una respuesta parcial, 333 pacientes (73,8%), una enfermedad estable. Dentro el grupo del placebo, ningún paciente (0%) obtuvo una respuesta completa, 8 (1,8%) alcanzaron una respuesta parcial, y 239 (52,9%), una enfermedad estable.

Sorafenib no comportó ningún deterioro general de los síntomas específicos del cáncer renal (FKSI-10) ni de la calidad de vida relacionada con la salud, si se compara con el placebo. Un mayor número de los pacientes tratados con sorafenib experimentó una mejoría de la puntuación FKSI-10 total a las 18 y a las 24 semanas del tratamiento (55% y 44%, respectivamente) y de la puntuación de bienestar físico (FACT-G PWB) (57% y 47%, respectivamente), en comparación con el placebo (FKSI-10: 33% y 21%; Y FACT-G PWB: 37% y 21%, respectivamente).

El **estudio 2** fue un ensayo de fase II, aleatorizado, para la retirada del tratamiento a pacientes con neoplasias malignas metastásicas, incluido el carcinoma de células renales. La variable principal de este estudio fue el porcentaje de pacientes aleatorizados (N= 65) que seguían sin progresar al cabo de 24 semanas. La supervivencia sin progresión resultó significativamente más larga en el grupo de sorafenib (163 días) que en el del placebo (41 días) (p=0,0001, HR=0,29). La frecuencia de pacientes sin progresión resultó significativamente mayor en el grupo de **XOLINIB** (50%) que en el del placebo (18%) (p=0,0077).

### **Carcinoma Diferenciado de Tiroides:**

La seguridad y eficacia de **XOLINIB** se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo realizado en 417 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) progresivo, localmente recurrente o metastásico, refractario al tratamiento con yodo radiactivo (RAI). La aleatorización se estratificó por edad (< 60 años frente a ≥ 60 años) y región geográfica (América del Norte, Europa y Asia).

Se requirió que todos los pacientes tuvieran una enfermedad activamente progresiva, definida por la progresión dentro de los 14 meses del enrolamiento. La enfermedad refractaria al RAI se definió sobre la base de cuatro criterios que no fueron mutuamente excluyentes. Todos los tratamientos y exploraciones de diagnóstico con RAI debían ser realizados bajo condiciones de una dieta baja en yodo y una adecuada estimulación de la TSH. A continuación se presentan los criterios de refractariedad al RAI y la proporción de pacientes en el estudio que cumplieron cada uno: una lesión diana sin captación de yodo en la exploración con RAI (68%); tumores con captación de yodo y progresión después del tratamiento con RAI dentro de los 16 meses del enrolamiento (12%); tumores con captación de yodo y múltiples tratamientos con RAI con el último tratamiento más de 16 meses antes del enrolamiento, y progresión de la enfermedad después de cada uno de dos tratamientos con RAI administrados con 16 meses de diferencia (7%); dosis acumulativa de RAI > 600 mCi administrados (34%). La principal medida de resultado de eficacia fue la sobrevida libre de progresión (PFS) según lo determinado por una revisión radiológica ciega independiente utilizando un Criterio de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos v. 1.0 modificado (RECIST). RECIST se modificó por la inclusión de la progresión clínica de las lesiones óseas en base a la necesidad de un haz externo de radiación (4,4% de eventos de progresión). Medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron la sobrevida general (SG), la tasa de respuesta tumoral, y la duración de la respuesta.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir **XOLINIB** 400 mg dos veces al día (n=207) o placebo (n=210). De los 417 pacientes asignados al azar, el 48% eran hombres, la edad media fue de 63 años, el 61% tenía 60 años o más, 60 % eran blancos, 62% tenían un estado funcional ECOG de 0 y el 99% se había sometido a una tiroidectomía. Los diagnósticos histológicos fueron carcinoma papilar en el 57%; carcinoma folicular (incluyendo células de Hürthle) en el 25%, y carcinoma pobremente diferenciado en el 10%, y otro en el 8% de la población de estudio. Las metástasis estaban presentes en el 96% de los pacientes: en pulmones en el 86%, en ganglios linfáticos en el 51%, y en hueso en el 27%. La mediana de actividad acumulativa del RAI administrada antes del ingreso al estudio fue de 400 mCi.

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la PFS en pacientes tratados con **XOLINIB** en comparación con los que recibieron placebo. Después de la progresión de la enfermedad determinada por el investigador, 157 (75%) pacientes asignados al azar a placebo pasaron a **XOLINIB** de etiqueta abierta, y 61 (30%) de los pacientes asignados al azar a **XOLINIB** recibieron **XOLINIB** de etiqueta abierta. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global entre los dos brazos de tratamiento (ver *Tabla 5* y *Figura 2*).

**Tabla 5:** Resultados de eficacia a partir del Estudio en el Carcinoma Diferenciado de Tiroides

	<b>XOLINIB N=207</b>	<b>Placebo N=207</b>
<b>Sobrevida libre de progresión<sup>1</sup></b>		
Número de muertes o progresión	113 (5%)	136 (65%)
Mediana de PFS en meses (IC 95%)	10,8 (9,1, 22,9)	5,8 (5,3, 7,8)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,59 (0,46, 0,76)	
Valor de P <sup>2</sup>	<0,001	

Sobrevida general <sup>3</sup>		
Número de muertes	66 (32%)	72 (34%)
Mediana de SG en meses (IC 95%)	NR	36,5 (32,2, NR)
Razón de riesgo (IC 95%)	0,88 (0,63, 1,24)	
Valor de P <sup>2</sup>	0,47	
Respuesta Objetiva		
Número de Respondedores Objetivos <sup>4</sup>	24 (12%)	1 (0,5%)
(IC 95%)	(7,6%, 16,8%)	(0,01%, 2,7%)
Duración media de la respuesta en meses (IC 95%)	10,2 (7,4, 16,6)	NE

<sup>1</sup>Revisión radiológica independiente

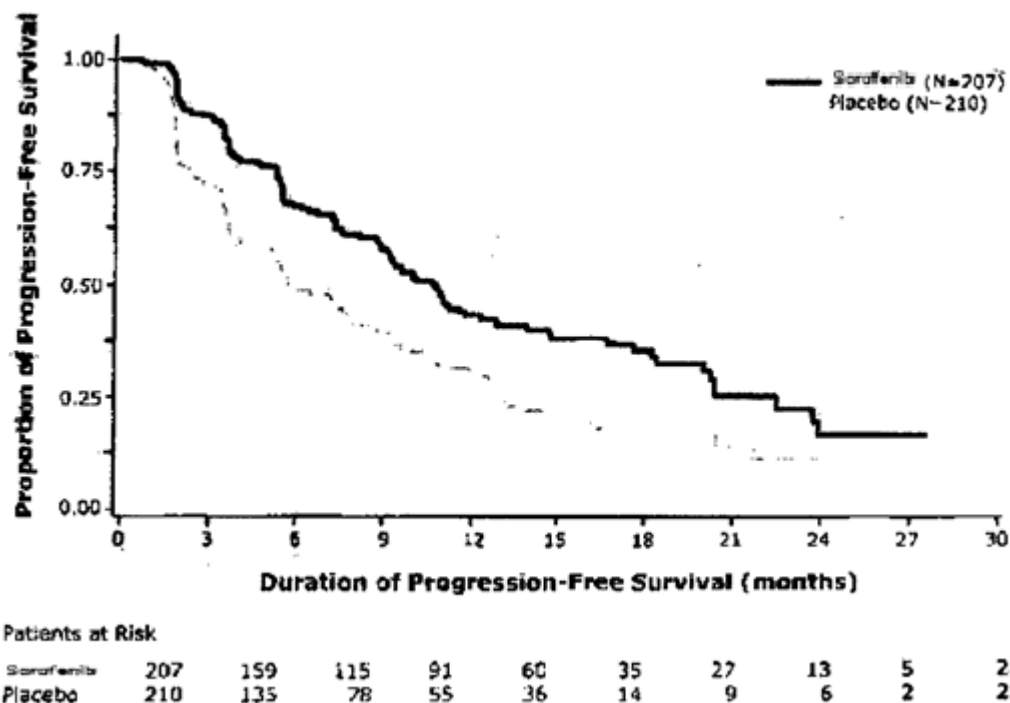
<sup>2</sup>Prueba de rango logarítmico de dos caras estratificada por edad (< 60 años, ≥ 60 años) y región geográfica (América del Norte, Europa, Asia)

<sup>3</sup>Conducido 9 meses después del punto de corte de datos para el análisis final de PFS

<sup>4</sup>Todas las respuestas objetivas fueron respuestas parciales

NR = No alcanzado, IC = Intervalo de confianza, NE = No estimable

**Figura 2:** Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en el Estudio de CDT



### Prolongación del intervalo QT

En un estudio de farmacología clínica, se registraron mediciones de QT / QTc en 31 pacientes en el momento basal (pretratamiento) y en el post-tratamiento. Después de un ciclo de tratamiento de 28 días, en el momento de máxima concentración de sorafenib, se prolongó el intervalo QTcB por  $4 \pm 19$  msec y QTcF en  $9 \pm 18$  msec, en comparación con el tratamiento con placebo al inicio del estudio. Ningún sujeto mostró un QTcB o QTcF > 500 msec durante el seguimiento del ECG después del tratamiento (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

### Estudios de inhibición enzimática in vitro

Los estudios realizados con microsomas hepáticos humanos demostraron que el sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. El sorafenib puede incrementar los niveles sanguíneos de fármacos que sirven a estas enzimas.

El sorafenib inhibe la glucuronidación a través de las vías UGT1A1 Y UGT1A9. La exposición sistémica a sustratos de UGT1A1 y UGT1A9 puede verse incrementada cuando se coadministran con sorafenib.

El sorafenib inhibe la CYP286 y la CYP2C8 en condiciones *in vitro*, con valores  $K_i$  de 6  $\mu$ M y 1-2  $\mu$ M, respectivamente.

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

## Sustratos CYP2C9

Los estudios realizados con microsomas hepáticos humanos han revelado que el sorafenib es un inhibidor competitivo de CYP2C9, con un valor  $K_i$  de 7-8  $\mu\text{M}$ . 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 entre los tratados con el placebo, lo cual 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 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. **XOLINIB** no debe utilizarse durante el embarazo. El médico sólo debe considerar la utilización de **XOLINIB** 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. Durante el tratamiento y durante al menos semanas después de finalizar el tratamiento, tanto los hombres como las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo adecuado.

### 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 **XOLINIB**.

### 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 **XOLINIB** en pacientes pediátricos no ha sido estudiada.

### Empleo en mayores de 65 años

en total, el 59% de pacientes con CHC tratados con **XOLINIB** tenían 65 años o más; un 19% tenían 75 años o más. En total, el 32% de pacientes con CRC tratados con **XOLINIB** tenían 65 años o más y un 4% tenían 75 años o más. No se han encontrado diferencias de seguridad y eficacia entre los pacientes mayores y menores. Otra información clínica tampoco identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y menores. 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 sistémica y los datos de seguridad en pacientes con CHC (Child-Pugh A y B) fueron comparables (ver “*Propiedades farmacocinéticas*”).

**XOLINIB** no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C.

### Empleo en enfermos renales

ver “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*” y “*Posología y modo de administración*”. **XOLINIB** no ha sido estudiado en pacientes sometidos a diálisis. No es necesario el ajuste de dosis cuando se administre **XOLINIB** 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

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 datos descritos en estos apartados reflejan la exposición a **XOLINIB** de 955 pacientes que participaron en estudios controlados con placebo sobre el carcinoma hepatocelular (n=297) o el carcinoma avanzado de células renales (n=451) o el carcinoma diferenciado de tiroides (n=207).

Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) entre los pacientes con carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales o carcinoma diferenciado de tiroides, que se consideraron relacionadas con **XOLINIB**, comprenden fatiga, pérdida



de peso, reacción cutánea en manos y pies, alopecia, diarrea, anorexia, náuseas, dolor abdominal, hipertensión, infección y hemorragia.

Como los ensayos clínicos se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de las reacciones adversas observadas con un medicamento no se pueden comparar directamente con las descritas en los ensayos clínicos con otro medicamento diferente y quizá no reflejan las tasas halladas en la práctica clínica.

### **Reacciones adversas en el estudio sobre el carcinoma hepatocelular (HCC) 100554**

En la *tabla 6* se ilustra el porcentaje de pacientes con carcinoma hepatocelular del estudio 100554 que experimentaron acontecimientos adversos, si éstos habían afectado como mínimo al 10% de los pacientes y alcanzado una tasa mayor en el grupo de **XOLINIB** que en el del placebo. El 39% de los pacientes del grupo de **XOLINIB** manifestó acontecimientos adversos de grado CTCAE 3, frente al 24% de los del grupo del placebo. El 6% de los pacientes tratados con **XOLINIB** sufrió acontecimientos adversos de grado CTCAE 4 frente al 8% de los tratados con el placebo.

**Tabla 6:** Acontecimientos adversos descritos por al menos el 10% de los pacientes, cuya frecuencia resultó mayor en el grupo de **XOLINIB** que en el del placebo. Estudio 100554 (CHC)

Categoría de acontecimiento adverso CTCAE de NCI v3/término*	XOLINIB N=297			Placebo N=302		
	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Cualquier acontecimiento</b>	98	39	6	96	24	8
<b>Síntomas constitucionales</b>						
Fatiga	46	9	1	45	12	2
Adelgazamiento	30	2	0	10	1	0
<b>Dermatología/piel</b>						
Erupción/descamación	19	1	0	14	0	0
Prurito	14	<1	0	11	<1	0
Reacción cutánea en manos y pies	21	8	0	3	<1	0
Sequedad de piel	10	0	0	6	0	0
Alopecia	14	0	0	2	0	0
<b>Gastrointestinal</b>						
Diarrea	55	10	<1	25	2	0
Anorexia	29	3	0	18	3	<1
Náuseas	24	1	0	20	3	0
Vómitos	15	2	0	11	2	0
Estreñimiento	14	0	0	10	0	0
<b>Hepatobiliar/páncreas</b>						
Disfunción hepática	11	2	1	8	2	1
<b>Dolor</b>						
Dolor abdominal	31	9	0	26	5	1

\*La tasa de ascitis en el estudio 100554 (CHC) resultó similar en los grupos de **XOLINIB** y del placebo.

El 9% de los pacientes tratados con **XOLINIB** sufrió hipertensión, frente al 4% de los tratados con el placebo. La hipertensión de grado CTCAE 3 afectó al 4% de los tratados con **XOLINIB** frente al 1% de los tratados con el placebo. Ningún paciente de ninguno de los grupos presentó acontecimientos de grado CTCAE 4.

El 20% de los pacientes del grupo del placebo y el 18% de los tratados con **XOLINIB** presentaron hemorragia/sangrado. Las tasas de hemorragia de grados CTCAE 3 y 4 también resultaron mayores en el grupo del placebo (grado CTCAE 3: 5% con placebo y 3% con **XOLINIB**; grado CTCAE 4: 4% con placebo y 2% con **XOLINIB**). El 4% de los miembros del grupo placebo sufrieron hemorragia por varices esofágicas frente al 2,4% de los tratados con **XOLINIB**.

El 2,6% de los pacientes del grupo del placebo y el 0,3% del grupo de pacientes tratados con **XOLINIB** presentaron insuficiencia renal.

### **Reacciones adversas en el estudio sobre el carcinoma de células renales (CCR) 11213**

La *tabla 7* muestra el porcentaje de pacientes que habían experimentado acontecimientos adversos que afectaron, como mínimo, al 10% de los tratados con **XOLINIB** en el estudio 11213. El 31% de los pacientes que habían recibido **XOLINIB** experimentaron acontecimientos adversos de grado CTCAE 3, frente al 22% de los tratados con un placebo. El 7% de los pacientes que recibieron **XOLINIB** experimentaron acontecimientos adversos de grado CTCAE 4 surgidos durante el tratamiento, en comparación con el 6% de los que habían tomado un placebo.

**Tabla 7:** acontecimientos adversos que afectaron, como mínimo, al 10% de los pacientes tratados con **XOLINIB** - Estudio 11213 (CCR)

	XOLINIB N=451	Placebo N=451

Categoría de acontecimiento adverso CTCAE de NCI v3/término	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %	Cualquier grado %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Cualquier acontecimiento</b>	95	31	7	86	22	6
<b>Cardiovasculares generales</b>						
Hipertensión	17	3	<1	2	<1	0
<b>Síntomas constitucionales</b>						
Fatiga	37	5	<1	28	3	<1
Pérdida de peso	10	<1	0	6	0	0
<b>Dermatología/piel</b>			0			
Erupción/descamación	40	<1	0	16	<1	0
Reacción cutánea en manos y pies	30	6	0	7	0	0
Alopecia	27	<1	0	3	0	0
Prurito	19	<1	0	6	0	0
Sequedad de piel	11	0	0	4	0	0
<b>Síntomas gastrointestinales</b>						
Diarrea	43	2	0	13	<1	0
Náuseas	23	<1	0	19	<1	0
Anorexia	16	<1	0	13	1	0
Vómitos	16	<1	0	12	1	0
Estreñimiento	15	<1	0	11	<1	0
<b>Hemorragia/sangrado</b>						
Hemorragia – en cualquier lugar	15	2	0	8	1	<1
<b>Neurología</b>						
Neuropatía sensitiva	13	<1	0	6	<1	0
<b>Dolor</b>						
Dolor abdominal	11	2	0	9	2	0
Dolor articular	10	2	0	6	<1	0
Dolor de cabeza	10	<1	0	6	<1	0
<b>Pulmonar</b>						
Disnea	14	3	<1	12	2	<1

### Reacciones Adversas en el Estudio CDT

La seguridad de **XOLINIB** se evaluó en 416 pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), localmente recurrente o metastásico, progresivo refractario al tratamiento con yodo radiactivo (RAI) asignados al azar para recibir **XOLINIB** 400 mg dos veces al día (n=207) o placebo (n=209) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable en un ensayo doble ciego. Los datos descritos a continuación reflejan una mediana de exposición a **XOLINIB** de 46 semanas (rango de 0,3 a 135). La población expuesta a **XOLINIB** fue de 50% hombres, con una mediana de edad de 63 años.

Se requirieron interrupciones de dosis por reacciones adversas en el 66% de los pacientes que recibieron **XOLINIB** y el 64% de los pacientes tuvieron una reducción de su dosis. Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco que dieron lugar a la interrupción del tratamiento fueron reportadas en el 14% de los pacientes tratados con **XOLINIB** en comparación con el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

La *Tabla 8* muestra el porcentaje de pacientes con CDT que experimentaron reacciones adversas a una tasa mayor en pacientes tratados con **XOLINIB** que en los pacientes tratados con placebo en la fase doble ciego del estudio CDT. Las reacciones adversas CTCAE de grado 3 ocurrieron en el 53% de los pacientes tratados con **XOLINIB** en comparación con el 23% de los pacientes tratados con placebo. Reacciones adversas CTCAE de grado 4 ocurrieron en el 12% de los pacientes tratados con **XOLINIB** en comparación con el 7% de los pacientes tratados con placebo.

**Tabla 8:** Incidencia por paciente de algunas reacciones adversas que ocurrieron con una mayor incidencia en los pacientes tratados con **XOLINIB** [Diferencia Entre Ramas  $\geq 5\%$  (todos los Grados)<sup>1</sup> o  $\geq 2\%$  (Grados 3 y 4)]

Sistema Primario de Clasificación de Órganos MedDRA & Término Preferido	XOLINIB N=207		Placebo N=209	
	Todos los grados %	Grados 3 y 4 %	Todos los grados %	Grados 3 y 4 %
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	98	6	15	1
Náuseas	21	0	12	0
Dolor abdominal <sup>2</sup>	20	1	7	1



Constipación	16	0	8	0,5
Estomatitis <sup>3</sup>	24	2	3	0
Vómitos	11	0,5	6	0
Dolor oral <sup>4</sup>	14	0	3	0
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Fatiga	41	5	20	1
Astenia	12	0	7	0
Pirexia	11	1	5	0
<b>Datos complementarios</b>				
Pérdida de peso	49	6	14	1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	30	2	5	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor en las extremidades	15	1	7	0
Espasmos musculares	10	0	3	0
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>				
Carcinoma de células escamosas de la piel	3	3	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	17	0	6	0
Disgeusia	6	0	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Difonía	13	0,5	3	0
Epistaxis	7	0	1	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
PPES <sup>5</sup>	69	19	8	0
Alopecia	67	0	8	0
Exantema	35	5	7	0
Prurito	20	0,5	11	0
Piel seca	13	0,5	5	0
Eritema	10	0	0,5	0
Hiperqueratosis	7	0	0	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión <sup>6</sup>	41	10	12	7
<sup>1</sup> Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Versión 3.0 <sup>2</sup> Incluye los siguientes términos: dolor abdominal, malestar abdominal, dolor hepático, dolor esofágico, malestar esofágico, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, rigidez abdominal <sup>3</sup> Incluye los siguientes términos: estomatitis, estomatitis aftosa, úlceras bucales, inflamación de las mucosas <sup>4</sup> Incluye los siguientes términos: dolor oral, malestar orofaríngeo, glositis, síndrome de boca ardiente, glosodinia <sup>5</sup> Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (reacción cutánea mano-pie) <sup>6</sup> Incluye los siguientes términos: hipertensión, aumento de la presión arterial, aumento de la presión arterial sistólica				

### Datos adicionales de varios ensayos clínicos

Los demás 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 cardíaca 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\*.

Recuerde que las elevaciones de la lipasa son muy frecuentes (41%, ver más adelante); 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 frecuentes*: 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.

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

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

Dos ensayos controlados con placebo y aleatorizados que comparan la seguridad y la eficacia de sorafenib en combinación con terapias dobles basadas en platino (carboxiplatinol/paclitaxel y separadamente gemcitabina/cisplatino) frente a las respectivas quimioterapias dobles basadas en platino, solas o con tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) en estadio avanzado, no cumplió su objetivo primario de mejorar la supervivencia.

Los eventos de seguridad fueron generalmente consistentes con los anteriormente registrados. Sin embargo, en ambos estudios se observó una mayor mortalidad en el subgrupo de pacientes con carcinoma epidermoide pulmonar tratados con sorafenib y quimioterapias dobles basadas en platino frente a aquellos tratados solo con quimioterapias dobles basadas en platino (paclitaxel/carboplatino: HR 1,81, IC 95% 1,19-2,74; gemcitabina/cisplatino: HR 1,22, 95% IC 0,82-1,80). No se identificaron las causas definitivas para este hallazgo.

La seguridad también se evaluó en un conjunto del estudio de la fase 2, constituido por 638 pacientes tratados con sorafenib, de ellos 202 con carcinoma de células renales, 137 con carcinoma hepatocelular y 299 con otros tipos de cáncer. Los acontecimientos adversos más frecuentes, que guardaban relación con el medicamento, en el conjunto de pacientes tratados con sorafenib fueron la erupción (38%), la diarrea (37%), la reacción cutánea en manos y pies (35%), y la fatiga (33%). Entre los pacientes tratados con sorafenib, las tasas respectivas de acontecimientos adversos de grado CTC (v 2.0) 3 y 4 relacionados con el medicamento alcanzaron el 37% y el 3%.

## Experiencias adversas postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones farmacológicas adversas durante el uso post autorización de **XOLINIB**. 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 e Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclastica, necrólisis epidérmica tóxica<sup>1</sup>.

Hipersensibilidad  
angioedema.

Musculoesqueléticos  
rabdomiólisis.

Respiratorios

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

#### **Anomalías de laboratorio de los pacientes con carcinoma de células renales (estudio 11213):**

Fueron informados muy frecuentemente aumentos de lipasa y de la amilasa. En el estudio 11213, se observó elevaciones de la lipasa CTCAE grado 3 o 4 en el 12% de los pacientes en el grupo sorafenib, en comparación con el 7% de los pacientes en el grupo placebo. Se reportó aumento de la amilasa CTCAE grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes del grupo sorafenib, en comparación con el 3% de los pacientes en el grupo placebo.

Se reportó pancreatitis clínica en 2 de los 451 pacientes tratados con sorafenib (CTCAE grado 4) y en 1 de los 451 pacientes del grupo placebo (CTCAE grado 2) en el estudio 1.

La hipofosfatemia fue un resultado frecuente de laboratorio, que se pudo observar en el 45% de los pacientes tratados con sorafenib, en comparación con el 11% de los pacientes tratados con placebo.

La hipofosfatemia CTCAE grado 3 (1-2 mg/dl) ocurrió en el 13% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 3% de los pacientes del grupo con placebo.

No se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE grado 4 (< 1 mg/dl) en pacientes de ninguno de los dos grupos. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada a sorafenib.

Se reportó linfopenia CTCAE de grado 3 o 4 en el 13% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 7% de los pacientes con placebo, neutropenia CTCAE de grado 3 o 4 en el 5% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 2% de los pacientes con placebo; anemia CTCAE de grado 3 o 4 en el 2% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 4% de los pacientes con placebo y trombocitopenia CTCAE de grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 0% de los pacientes con placebo.

Se reportó hipocalcemia en el 12% de los pacientes tratados con sorafenib, comparado con el 7,5% de los pacientes tratados con placebo.

La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de grado bajo (CTCAE de grado 1 y 2). CTCAE de grado 3 (hipocalcemia 6,0 - 7,0 mg / dL) en el 1,1% de los pacientes tratados con sorafenib y el 0,2% de los pacientes tratados con placebo, y CTCAE de grado 4 (hipocalcemia <6,0 mg / dL) en el 1,1% de los pacientes tratados con sorafenib y el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. La etiología de la hipocalcemia asociada con sorafenib no se conoce. Se informó hipocalcemia en el 5,4% de los pacientes tratados con sorafenib comparado con el 0,7% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de bajo grado (Grado 1 de los CTCAE). Se produjo hipocalcemia de grado 3 de los CTCAE en el 1,3% de los pacientes tratados con sorafenib y el 0,2% de los pacientes del grupo de placebo. No hubo informes de hipocalcemia de grado 4.

#### **Anomalías de laboratorio de los pacientes con carcinoma hepatocelular (estudio 100554):**

Se observó una elevación de la lipasa del 40% de los pacientes tratados con **XOLINIB**, en comparación con el 37% de los miembros del grupo del placebo. Las elevaciones de la lipasa CTCAE grados 3 y 4 se dieron en el 9% de los pacientes de cada grupo. El 34% de los pacientes tratados con **XOLINIB**, frente al 29% de aquellos que habían recibido el placebo, mostraron elevaciones de la amilasa. Las elevaciones de la amilasa CTCAE grados 3 y 4 se observaron en el 12% de los pacientes de cada grupo. Muchas de las elevaciones de la lipasa y la amilasa adoptaron un carácter pasajero y, en la mayoría de los casos, no hubo necesidad de interrumpir el tratamiento. Uno de los 297 pacientes tratados con **XOLINIB** sufrió una pancreatitis clínica (CTCAE grado 2).

La hipofosfatemia constituyó un dato frecuente de laboratorio: 35% de los tratados con **XOLINIB**, frente al 11% de los tratados con placebo; la hipofosfatemia CTCAE grado 3 (1-2 mg / dL) se dio en el 11% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en el 2% de los del grupo del placebo se comunicó 1 caso de hipofosfatemia CTCAE grado 4 (< 1 mg / dL) en el grupo del placebo. Se ignora la etiología de la hipofosfatemia asociada a **XOLINIB**.

Las elevaciones de las pruebas de función hepática resultaron comparables en los dos grupos del estudio. Se observaron elevaciones de AST en el 94% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en el 91% de los tratados con el placebo. Las elevaciones de AST CTCAE grados 3 o 4 se dieron en el 16% de los tratados con **XOLINIB** frente al 17% de los tratados con el placebo. El 69% de los pacientes del grupo de **XOLINIB** y el 68% de los pertenecientes al grupo del placebo manifestaron elevaciones de ALT; las CTCAE grados 3 o 4 ocurrieron en el 3% de los primeros y en el 8% de los segundos. El 47% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y el 45% de los tratados con el placebo mostraron un aumento de la bilirrubina; las elevaciones de ésta CTCAE grados 3 o 4 se notificaron por el 10% de los primeros y por el 11% de los segundos. El 59% de los miembros del grupo de **XOLINIB** y el 47% de los del grupo del placebo experimentaron hipoalbuminemia; no hubo ninguna hipoalbuminemia CTCAE grados 3 o 4 en ninguno de los grupos.

Las elevaciones de la fosfatasa alcalina se observaron en el 82,2% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en el 82,5% de los tratados con el placebo; las que alcanzaron CTCAE grado 3 se dieron en el 6,2% de los primeros y en el 8,2% de los segundos; no hubo ninguna elevación que llegara al CTCAE grado 4 en ningún grupo.

Las elevaciones de INR acaecieron en el 42% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en el 34% de los tratados con el placebo; las elevaciones CTCAE de grado 3 se presentaron en el 4% de los primeros y en el 2% de los segundos y no hubo ningún aumento CTCAE de grado 4 en ningún grupo.

La linfopenia afectó al 47% de los pacientes del grupo de **XOLINIB** frente al 42% de los tratados con el placebo; la linfopenia CTCAE grados 3 o 4 se dio en el 6% de los pacientes de ambos grupos. El 11% de los tratados con **XOLINIB** y el 14% de

los tratados con el placebo sufrieron neutropenia, que alcanzó un CTCAE grado 3 o 4 en el 1% de los pacientes de ambos grupos.

La anemia ocurrió en el 59% de los pacientes tratados con **XOLINIB** y en el 64% de los tratados con el placebo y alcanzó un CTCAE grado 3 o 4 en el 3% de los miembros de ambos grupos.

La trombocitopenia afectó al 46% de los pacientes del grupo de **XOLINIB** frente al 41% de los del grupo del placebo y llegó a un CTCAE grado 3 o 4 en el 14% de los primeros y en menos del 1% de los segundos.

Se reportó hipocalcemia en el 26,5% de los pacientes tratados con sorafenib en comparación con el 14,8% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los informes de la hipocalcemia fueron de grado bajo (CTCAE de grado 1 y 2). CTCAE de grado 3 (hipocalcemia 6,0 - 7,0 mg / dL) en el 1,8% de los pacientes tratados con sorafenib y el 1,1% de los pacientes tratados con placebo, y CTCAE de grado 4, (hipocalcemia <6,0 mg / dL), en el 0,4% de los pacientes tratados con sorafenib y 0% de los pacientes tratados con placebo. La etiología de la hipocalcemia asociada con sorafenib no se conoce.

Se informó hipocalcemia en el 9,4% de los pacientes tratados con sorafenib comparado con el 5,9% de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de bajo grado (Grado 1 de los CTCAE). Se produjo hipocalcemia de grado 3 de los CTCAE en el 0,3% de los pacientes tratados con sorafenib y el 0,7% de los pacientes del grupo de placebo. No hubo informes de hipocalcemia de grado 4.

#### **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 anomalías de laboratorio observadas en pacientes con CDT tratados con **XOLINIB** en comparación con los pacientes tratados con placebo es similar al observado en los estudios de CCR y CHC: lipasa, amilasa, hipocalcemia, hipofosfatemia, neutropenia, linfopenia, anemia y trombocitopenia. Se observaron elevaciones de ALT Y AST en suero en el 59% y 54% de los pacientes tratados con **XOLINIB** en comparación con el 24% y el 15% de los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Se observaron elevaciones de ALT Y AST de grado alto (> 3) en el 4% y 2% respectivamente, en los pacientes tratados con **XOLINIB** en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo.

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. La hipocalcemia se observó en el 36% de los pacientes con CDT que recibieron **XOLINIB** (con 10% > grado 3) en comparación con el 11% de los pacientes tratados con placebo (3% > grado 3). En el estudio CDT, los niveles séricos de calcio fueron monitoreados mensualmente.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe tratamiento específico para la sobredosis de **XOLINIB**.

La mayor dosis de **XOLINIB** 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 **XOLINIB** 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:

En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel.: (0221) 451-5555.

#### **PRESENTACIÓN**

Envases con 112 comprimidos.

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar los comprimidos en el envase original.

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:...

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

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

**Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

JUAREZ Miriam Patricia

Durante Lorena Natalia

Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



**XOLINIB / SORAFENIB 200 MG - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO**

**XOLINIB  
SORAFENIB  
200 MG**

LABORATORIOS ASPEN S.A

**Lote: xxxxxx**

**Fecha de vencimiento: xxxxx**



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

### XOLINIB SORAFENIB 200 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Tosilato de sorafenib 274,0 mg (equivalente a 200 mg de sorafenib) en un excipiente de Croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, polietilenglicol y dióxido de titanio.

#### POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

#### PRESENTACIÓN

Envases con 112 comprimidos.

#### CONSERVACIÓN

Conservar los comprimidos en el envase original.  
Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:...

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

MEDICAMENTO: MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

"ESTE MEDICAMENTO TIENE PLAN DE GESTION DE RIESGO"

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

#### Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 02 DE NOVIEMBRE DE 2020.-

**DISPOSICIÓN N° 8129**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)  
CERTIFICADO N° 59319**

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 ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: XOLINIB

Nombre Genérico (IFA/s): SORAFENIB TOSILATO

Concentración: 274 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 Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

SORAFENIB TOSILATO 274 mg COMO SORAFENIB 200 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 101) 16,7 mg NÚCLEO 1 CROSCARMELOSA SODICA 27,2 mg NÚCLEO 1 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 17 mg NÚCLEO 1 LAURILSULFATO DE SODIO 3,4 mg NÚCLEO 1 ESTEARATO DE MAGNESIO 1,7 mg NÚCLEO 1 POLIETILENGLICOL 2 mg CUBIERTA 1 TALCO 1,5 mg CUBIERTA 1 DIOXIDO DE TITANIO 2,5 mg CUBIERTA 1 ALCOHOL POLIVINILICO 4 mg CUBIERTA 1
---

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 8 BLISTER CONTENIENDO 14 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHES DE CARTULINA TRIPLEX

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR LOS COMPRIMIDOS EN EL ENVASE ORIGINAL.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 25°C.

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: Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. Tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), localmente recurrente o metastásico, progresivo, refractario 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
DONATO ZURLO	5731/09	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO	5731/09	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO	5731/09	VIRGILIO 844	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000072-18-0



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932