

SORAFENIB ECZANE

SORAFENIB (como Tosilato) 200 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene SORAFENIB (como tosilato) 200 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina PH200 200,0 mg; Croscarmelosa sódica 15,0 mg, Lauril sulfato de sodio 7,0 mg; Estearato de magnesio 4,0 mg; Óxido de hierro rojo 1,5 mg; Hipromelosa 2208 8,033 mg; dióxido de titanio 4,253 mg; Polietilenglicol 400 1,080 mg; Polisorbato 80 0,135 mg

NO UTILIZAR SI LA LAMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTA INTACTA.

ACCION TERAPEUTICA

Antineoplásico.

INDICACIONES

Carcinoma hepatocelular

Sorafenib está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

Carcinoma de células renales

Sorafenib está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.

Carcinoma diferenciado de tiroides

Sorafenib está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

ACCION FARMACOLOGICA

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteinquinasa,

Código ATC: L01XE05

Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que ha demostrado poseer propiedades tanto antiproliferativas como antiangiogénicas in vitro e in vivo.

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos Sorafenib es un inhibidor multiquinasa que reduce la proliferación celular tumoral in vitro. Sorafenib inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de xenoinjertos tumorales humanos en ratones atímicos acompañado de una reducción de la angiogénesis tumoral. Sorafenib inhibe la actividad de las dianas presentes en la célula tumoral (CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β). Las RAF quinasas son quinasas serina/

treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR- β son receptores tirosina quinasa.

Eficacia clínica

La seguridad y eficacia clínica de Sorafenib han sido estudiadas en pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) y en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción y distribución

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

La Cmax media y el AUC aumentan por debajo de un incremento proporcional, cuando la dosis supera los 400 mg administrados dos veces al día. La unión in vitro de sorafenib a proteínas plasmáticas humanas es del 99,5 %.

La dosificación múltiple de Sorafenib durante 7 días dio lugar a una acumulación de 2,5 a 7 veces, en comparación con la administración de una dosis única. Las concentraciones plasmáticas de sorafenib en estado estacionario se alcanzan en 7 días con una relación pico/valle de las concentraciones medias inferior a 2.

Metabolismo y eliminación

La semivida de eliminación de sorafenib es de aproximadamente 25 - 48 horas. Sorafenib se metaboliza principalmente en el hígado pasando por un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronización mediada por UGT1A9.

Sorafenib supone alrededor del 70 - 85 % de los analitos circulantes en plasma en estado estacionario. Se han identificado 8 metabolitos de sorafenib, de los cuales cinco se han determinado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, la N-óxido piridina, demuestra una potencia in vitro similar a la del sorafenib y supone alrededor del 9 - 16% de los analitos circulantes en estado estacionario.

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación de solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77 % de la dosis por heces y el 19 % por orina como metabolitos glucuronizados. La proporción de sorafenib inalterado supuso un 51 % de la dosis y se pudo observar en heces, pero no en orina, indicando que la excreción biliar del fármaco inalterado puede contribuir a la eliminación de sorafenib.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Población pediátrica

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

Raza

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

Insuficiencia renal

En cuatro ensayos clínicos de Fase I, la exposición en estado estacionario al sorafenib fue similar en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en comparación con las exposiciones en pacientes con una función renal normal. En un ensayo de farmacología clínica (dosis única de 400 mg de sorafenib), no se observó una relación entre la exposición a sorafenib y la función renal en pacientes con la función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes que requiere diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática leve o moderada, los valores de exposición fueron comparables y se situaron dentro del rango de exposición observado en pacientes sin alteraciones hepáticas. No hay datos de pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C (grave). Sorafenib se elimina principalmente por vía hepática y la exposición puede estar incrementada en esta población de pacientes.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

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

Posología

La dosis recomendada de Sorafenib en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Se recomienda administrar sorafenib fuera de las comidas o con una comida moderada o baja en grasas. Si el paciente tiene intención de tomar una comida rica en grasas, deben administrarse los comprimidos de sorafenib a menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua.

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

Ajustes de la posología

El control de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Sorafenib. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg una vez al día durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular y el carcinoma renal avanzado.

Cuando sea necesario disminuir la dosis de Sorafenib durante el tratamiento del carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), ésta debe reducirse a 600 mg de sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg y un comprimido de 200 mg separados por un intervalo de doce horas). Si es necesaria una disminución adicional de la dosis, Sorafenib puede reducirse a 400 mg de sorafenib al día en dosis divididas (dos comprimidos de 200 mg separados por un intervalo de doce horas), y si es necesario una reducción adicional, a un

comprimido de 200 mg una vez al día. Tras la mejoría de las reacciones adversas no hematológicas, puede aumentarse la dosis de Sorafenib.

Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes (<18 años). No se recomienda el uso de Sorafenib en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes en edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes que requieran diálisis.

Insuficiencia hepática

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

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidades dermatológicas

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

Hipertensión

En los pacientes tratados con Sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Habitualmente la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al principio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar. La presión arterial debe controlarse regularmente y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas habituales. En caso de hipertensión grave o persistente, o crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe considerarse la interrupción permanente de Sorafenib.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Nexavar, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Hipoglucemia

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

Hemorragia

Puede producirse un incremento del riesgo de hemorragias después de la administración de Sorafenib. Si un acontecimiento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerarla interrupción permanente de Sorafenib.

Isquemia cardiaca y/o infarto

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (estudio1, ver sección 5.1), la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Sorafenib (2,9 %) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4 %). En el estudio 3 (ver sección 5.1), la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento fue de 2,7 % en el grupo con Sorafenib comparado con el 1,3 % en el grupo con placebo. Los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de estos ensayos. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Sorafenib en pacientes que desarrollan isquemia cardiaca y/o infarto.

Prolongación del intervalo QT

Se ha demostrado que sorafenib produce una prolongación del intervalo QT/QTc (ver sección 5.1), que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Use sorafenib con precaución en pacientes que han, o pueden desarrollar una prolongación del QTc, es decir, pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, pacientes tratados con altas dosis acumulativas de antraciclina, pacientes que están tomando ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que conlleven la prolongación del intervalo QT, y aquellos con alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia, o hipomagnesemia. Cuando se utiliza sorafenib en este tipo de pacientes, debe considerarse una monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio).

Perforación gastrointestinal

La perforación gastrointestinal es un efecto poco frecuente y se ha notificado en menos del 1% de los pacientes que tomaban sorafenib. En algunos casos este efecto no se asoció a un tumor intra abdominal aparente. La terapia con sorafenib debe interrumpirse.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C(grave). Como sorafenib se elimina principalmente a través de la vía hepática, la exposición puede incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Coadministración de Warfarina

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

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Sorafenib. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con Sorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida.

Población de edad avanzada

La experiencia con el uso de Sorafenib en pacientes ancianos es limitada. Se han notificado casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal.

INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

Se recomienda precaución al administrar Sorafenib conjuntamente con compuestos que se metabolizan /eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecan) o UGT1A9.

No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib cuando se administra concomitantemente con antiácidos

Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel.

La coadministración de neomicina u otros antibióticos que causan importantes alteraciones ecológicas de la microflora gastrointestinal puede conducir a una disminución de la biodisponibilidad de sorafenib. Antes de empezar un tratamiento con antibióticos debe considerarse el riesgo de la reducción de las concentraciones plasmáticas de sorafenib.

Se ha notificado una mortalidad más elevada en pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón tratados con sorafenib en combinación con quimioterapia basada en sales de platino. En dos ensayos aleatorizados con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en el subgrupo de pacientes con carcinoma de células escamosas, para los pacientes tratados con sorafenib y una combinación de carboplatino y paclitaxel, el HR para la supervivencia global fue de 1,81 (IC del 95% 1,19; 2,74) y para los pacientes tratados con sorafenib y una combinación de gemcitabina y cisplatino el HR fue de 1,22 (IC del 95% 0,82; 1,80). No ha predominado ninguna causa individual de muerte, pero en pacientes tratados con sorafenib y quimioterapias basadas en sales de platino se observó una mayor incidencia de fallo respiratorio, hemorragias e infecciones.

ADVERTENCIAS ESPECÍFICAS PARA CADA ENFERMEDAD

Cáncer diferenciado de tiroides (CDT)

Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda a los médicos que evalúen cuidadosamente el pronóstico de cada paciente considerando el tamaño máximo de la lesión, los síntomas relacionados con la enfermedad y la velocidad de progresión. El tratamiento de las presuntas reacciones adversas al fármaco puede precisar una interrupción transitoria del tratamiento con sorafenib o una reducción de su dosis.

Las reducciones de la dosis tuvieron un éxito solamente parcial en el alivio de las reacciones adversas. Por lo tanto, se recomienda realizar evaluaciones repetidas del beneficio y el riesgo teniendo en cuenta la actividad antitumoral y la tolerabilidad.

Hemorragia en el CDT

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

Hipocalcemia en el CDT

Cuando se use sorafenib en pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones sanguíneas de calcio. En los ensayos clínicos, la hipocalcemia fue más frecuente y más grave en los pacientes con CDT, especialmente con antecedentes de hipoparatiroidismo, que en los pacientes con carcinoma de células renales o hepatocelular. Se produjo hipocalcemia de grados 3 y 4 en el 6,8% y el 3,4% de los pacientes con CDT tratados con sorafenib. La hipocalcemia grave debe corregirse para prevenir complicaciones como la prolongación del intervalo QT o las torsades de pointes (ver sección "Prolongación del intervalo QT").

Supresión de la TSH en el CDT

En el ensayo 5, se observaron aumentos de las concentraciones de TSH por encima de 0,5 mU/l en los pacientes tratados con sorafenib. Cuando se use sorafenib en los pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones de TSH.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Fármacos antiácidos: La solubilidad del sorafenib disminuye a pH elevado. El efecto sobre la biodisponibilidad de sorafenib de los fármacos antiácidos tales como los antiácidos, antagonistas H₂ o los inhibidores de la bomba de protones, no ha sido estudiado. No se pueden excluir la aparición de descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib y, si es posible, el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con sorafenib.

Inductores de enzimas metabólicas

La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37 % en el AUC de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, *Hipericum perforatum* también conocido como Hierba de San Juan, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y dexametasona) pueden también incrementar el metabolismo de sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de sorafenib.

Inhibidores de CYP3A4

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

Sustratos de CYP2C9

Sorafenib inhibió CYP2C9 in vitro. No es posible descartar que sorafenib pueda aumentar las concentraciones de sustratos de CYP2C9, administrados de forma concomitante. El tratamiento concomitante de Sorafenib y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TTP-INR medio, en comparación con el placebo. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8

Sorafenib inhibió CYP2B6 y CYP2C8 in vitro, pero no se ha evaluado la relevancia clínica de esta inhibición. No puede descartarse que sorafenib incremente las concentraciones de sustratos de CYP2B6 (p.ej., bupropiona, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona) y CYP2C8 (p.ej., paclitaxel, amodiaquina, repaglinida) administrados de forma concomitante.

Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9

In vitro, sorafenib inhibió la glucuronización via UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido.

Sustratos de isoformas selectivas CYP

La administración concomitante de sorafenib y midazolam, dextrometorfano u omeprazol, que son sustratos de los citocromos CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19, respectivamente, no alteró la exposición a estos agentes. Esto indica que sorafenib no es un inhibidor ni un inductor de estas isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre sorafenib y los sustratos de estas enzimas.

Estudios in vitro de la inducción del enzima CYP: Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con sorafenib, indicando que es improbable que sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4.

Sustratos de P-gp: In vitro, sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-glicoproteína (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos de P-gp como la digoxina no puede descartarse con un tratamiento concomitante con sorafenib.

Combinación con otros agentes antineoplásicos

En ensayos clínicos, se ha administrado sorafenib conjuntamente con una serie de agentes antineoplásicos con sus pautas de dosis habituales, incluyendo gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, carboplatino, capecitabina, doxorubicina, irinotecan, docetaxel y ciclofosfamida. Sorafenib careció de efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de gemcitabina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o ciclofosfamida.

Paclitaxel/carboplatino

La administración de paclitaxel (225 mg/m²) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (< 400 mg dos veces al día), administrados con una interrupción de 3 días de la dosis de sorafenib

(el día de la administración de paclitaxel/carboplatino y dos días antes), no produjo un efecto significativo en la farmacocinética de paclitaxel

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

Estos datos indican que no son necesarios ajustes de dosis cuando paclitaxel y carboplatino son coadministrados con sorafenib con una interrupción de 3 días de la dosis de sorafenib (dos días antes y el día de la administración de paclitaxel/carboplatino). El significado clínico de los incrementos de la exposición de sorafenib y paclitaxel, tras la coadministración con sorafenib sin una interrupción de dosis, es desconocida.

Capecitabina

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

Doxorubicina/Irinotecan

El tratamiento concomitante con sorafenib dio lugar a un incremento del 21 % en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67 - 120 % del AUC de SN-38 y un incremento del 26 - 42 % del AUC de irinotecan. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Docetaxel

Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m² administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con sorafenib (200 mg dos veces al día ó 400 mg dos veces al día, administrado desde el Día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36 - 80 % del AUC de docetaxel y un aumento del 16 - 32 % de la C_{max} de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel.

Combinación con otros agentes

Neomicina

La coadministración de neomicina, un agente antimicrobiano no sistémico utilizado para erradicar la flora gastrointestinal, interfiere con el ciclo enterohepático de sorafenib (ver sección 5.2, Metabolismo y Eliminación), resultando en una disminución de la exposición a sorafenib. En voluntarios sanos tratados con un régimen de 5 días de neomicina, la exposición media a sorafenib disminuyó en un 54%. No se han estudiado los efectos con otros antibióticos, pero es probable que dependa de la capacidad de interferir con microorganismos con actividad glucuronidasa.

FERETILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones (ver sección 5.3). En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que sorafenib provoque efectos no civos en el feto. Sorafenib no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que se demuestre claramente que es necesario después de una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y los riesgos para el feto. Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Los resultados de estudios animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina

Lactancia

No se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche. Como sorafenib puede tener efectos nocivos en el crecimiento y desarrollo del niño, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con sorafenib.

Fertilidad

Los resultados de estudios realizados en animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No hay indicios de que Sorafenib tenga influencia sobre la capacidad para conducir o manipular máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más importantes fueron infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia y crisis hipertensiva/hipertensión. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie (corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA) y exantema.

En la tabla 1, se enumeran las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no reconocida
Infecciones e infestaciones	Infección Linfopenia	Foliculitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia			

Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria) reacción anafiláctica	Angioedema	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo	Hipertiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia hipofosfatemia	Hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia e hipoglucemia	Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Depresión			
Trastornos del sistema nervioso		Neuropatía sensorial periférica disgeusia	Leucoencefalopatía posterior reversible*		Encefalopatía
Trastorno del oído y del laberinto		Acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva* Isquemia e infarto de miocardio*		Prolongación QT	
Trastornos vasculares	Hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias y cerebral*) Hipertensión	Rubor	Crisis hipertensivas		Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Diarrea Nauseas Vómitos Estreñimiento	Estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) Dispepsia Disfagia Enfermedad de reflujo gastroesofágico	Pancreatitis Gastritis Perforaciones gastrointestinales		

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no reconocida
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis	Hepatitis inducida por fármacos*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Piel seca Exantema Alopecia Reacción cutánea mano-pie* Eritema prurito	Queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel Dermatitis exfoliativa Acné Descamación de la piel Hiperqueratosis	Eccema Eritema Multiforme	Dermatitis por hipersensibilización a la radiación Síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocitoclástica Necrólisis epidérmica Toxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia Espasmos musculares		Rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal Proteinuria		Síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil	Ginecomasia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga Dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumorales y cefalea) fiebre	Astenia Enfermedad tipo gripe Inflamación de las mucosas			
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso aumento amilasa Aumento lipasa	Aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre Anomalías en INR, anomalías en el nivel nivel de protrombina		

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento

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

SOBREDOSIFICACION

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Sorafenib. La dosis máxima de sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron principalmente diarrea y acontecimientos dermatológicos. En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Sorafenib e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACION

Envases de 112 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente de 25°C en su envase original
--

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.477

www.eczane.com.ar

Tel: (011) 5263-9727

Laprida 43-Avellaneda Provincia de Buenos Aires

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda.

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Última revisión: Marzo 2022