

# Dalcara® Sorafenib

## Comprimidos recubiertos

Vía de administración: Oral

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

## FÓRMULA CUAL-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de **Dalcara®** contiene:

Sorafenib (como Sorafenib Tosilato 274 mg)	200,00 mg
Laurilsulfato de sodio	1,70 mg
Celulosa microcristalina PH 101	16,00 mg
Croscarmelosa Sódica	36,40 mg
Estearato de Magnesio	1,70 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,20 mg
Dióxido de titanio	3,01 mg
Poliethylenglicol	0,94 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,45 mg
Rojo 30 óxido ferrico	0,60 mg

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteinquinasa.

Código ATC: L01EX02

## INDICACIONES

### Carcinoma hepatocelular

**Dalcara®** está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CH).

### Carcinoma de células renales

**Dalcara®** está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa ó interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.

### Carcinoma diferenciado de tiroides

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

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

### Mecanismo de acción

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

### Farmacodinamia

#### 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 C<sub>max</sub> media y el área bajo la curva (ABC) 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.

Las concentraciones en estado estacionario de sorafenib administrado en dosis de 400 mg dos veces al día se evaluaron en pacientes con CDT, CCR y CH. La concentración media más alta se observó en los pacientes con CDT (aproximadamente el doble de la observada en los pacientes con CCR y CH), aunque la variabilidad fue alta para todos los tipos de tumor. Se desconoce el motivo de la concentración aumentada en los pacientes con CDT.

#### Metabolismo y eliminación

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

Sorafenib supone alrededor del 70 - 85 % de los análisis 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 análisis 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 principio activo inalterado puede contribuir a la eliminación de sorafenib.

### 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.

### Pacientes pediátricos

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

### Insuficiencia renal

En cuatro ensayos clínicos de Fase I, la exposición en estado estacionario a 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 función renal normal, con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes que requieren diálisis.

### Insuficiencia hepática

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

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

### Posología

La dosis recomendada de **Dalcara®** en adultos es de 400 mg de sorafenib (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable.

### Ajuste 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 durante el tratamiento del CH y el CCR avanzado, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg de sorafenib una vez al día.

Cuando sea necesario disminuir la dosis de **Dalcara®** durante el tratamiento del 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, **Dalcara®** 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 **Dalcara®**.

### Forma de administración

Se debe administrar por vía oral.

Se recomienda administrar **Dalcara®** 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.

### Poblaciones especiales

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del sorafenib en niños ni adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

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

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

#### Insuficiencia hepática

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

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Toxicidades dermatológicas

Las reacciones farmacológicas adversas más frecuentes de sorafenib son la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CTC (*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 **Dalcara®**, 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 considerar la interrupción permanente de sorafenib.

## Isquemia cardiaca y/o infarto

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca /infarto durante el tratamiento en el grupo con sorafenib (4,9 %) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4 %). En otro estudio, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca/infarto durante el tratamiento fue de 2,7 % en el grupo con sorafenib comparado con el 1,3 % en el grupo con placebo. 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, que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Use sorafenib con precaución en pacientes que no 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 intraabdominal aparente. La terapia con sorafenib debe interrumpirse.

## Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han notificado casos de SLT, algunos mortales, en la vigilancia posterior a la comercialización de pacientes tratados con sorafenib. Los factores de riesgo del SLT son una elevada carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Se deberá vigilar estrechamente a estos pacientes y tratarlos inmediatamente según las indicaciones clínicas y debe evaluarse la necesidad de realizar una hidratación profiláctica.

## Insuficiencia hepática

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

## Coadministración de warfarina

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/RIN - *International Normalised Ratio*). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, el 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

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

## 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. En un ensayo clínico, se interrumpió la administración en el 37% de los sujetos y se redujo la dosis ya en el ciclo 1 de tratamiento con sorafenib en el 35%.

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 cáncer diferenciado de tiroides

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 cáncer diferenciado de tiroides

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 CCR o CH. Se produjo hipocalcemia de grados 3 y 4 en el 6,8% y el 3,4% de los pacientes con CDT tratados con sorafenib. La hipocalcemia grave debe corregirse para prevenir complicaciones como la prolongación del intervalo QT o las *torsades de pointes*.

### Supresión de la TSH en el cáncer diferenciado de tiroides

En un ensayo, 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.

## Carcinoma de células renales

Pacientes de alto riesgo, según el grupo de pronóstico del MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*), no fueron incluidos en el ensayo clínico fase III en CCR y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado.

## Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

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 en pacientes tratados con sorafenib y quimioterapias basadas en sales de platino se observó una mayor incidencia de fallo respiratorio, hemorragias e infecciones.

## 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 área bajo la curva (ABC) de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, *Hipericum perforatum* también conocido como Hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, 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 ABC media de una única dosis de 50 mg de sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de sorafenib con inhibidores de CYP3A4.

## Sustratos de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9

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

Adicionalmente, el tratamiento concomitante de sorafenib y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TP-INR medio, en comparación con el placebo. Por lo tanto, podría esperarse un riesgo bajo de inhibición clínicamente significativa *in vivo* de CYP2C9 por sorafenib. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona.

## Sustratos de CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19

La administración 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.

## Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9

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

## 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 en 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/m<sup>2</sup>) y carboplatino (ABC=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/m<sup>2</sup>, una vez cada 3 semanas) y carboplatino (ABC=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/m<sup>2</sup> dos veces al día, Días 1-14 cada 21 días) y sorafenib (200 ó 400 mg dos veces al día, administración continua ininterrumpida) dio un cambio no significativo en la exposición de sorafenib, pero un 15-50% de incremento en la exposición de capecitabina y un 0-52% de incremento en la exposición de 5-FU. El significado clínico de estos incrementos de pequeños a modestos en la exposición de capecitabina y 5-FU tras la coadministración con sorafenib es desconocida.

### Doxorubicina/irinotecan

El tratamiento concomitante con sorafenib dio lugar a un incremento del 21 % en el ABC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolismo 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 irinotecan. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos.

### Docetaxel

Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m<sup>2</sup> 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 ABC de docetaxel y un aumento del 16 - 32 % de la C<sub>max</sub> 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, 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.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas mostraron cambios (degeneraciones y regeneraciones) en diferentes órganos con exposiciones inferiores a la exposición clínica prevista (a partir de comparaciones de ABC).

Tras la administración de dosis repetidas a perros jóvenes y en crecimiento, se observaron efectos sobre huesos y dientes, con exposiciones inferiores a la exposición clínica. Los cambios consistieron en un engrosamiento irregular de la placa de crecimiento femoral, hipocelularidad de la médula ósea adyacente a la placa de crecimiento alterada y alteraciones en la composición de la dentina. En perros adultos no se indujeron efectos similares. Se realizó un programa estándar de estudios de genotoxicidad y se obtuvieron resultados positivos en forma de un incremento de aberraciones cromosómicas estructurales en un ensayo en células mamíferas *in vitro* (ovario de hámster chino) en cuanto a la clastogenicidad en presencia de activación metabólica. Sorafenib no fue genotóxico en la prueba de Ames ni tampoco en un ensayo del micronúcleo murino *in vivo*. Un producto intermedio del proceso de fabricación que también se encuentra en el principio activo final (< 0,15 %) dio positivo en cuanto a mutagénesis en un ensayo de células bacterianas *in vitro* (prueba de Ames). Además, el lote de sorafenib examinado en la serie estándar de genotoxicidad incluyó un 0,34 % de PAPE. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con sorafenib. No se han realizado estudios específicos con sorafenib en animales para evaluar el efecto en la fertilidad. Sin embargo, cabe esperar un efecto adverso en la fertilidad masculina y femenina, porque los estudios de dosis repetidas en animales han demostrado cambios en los órganos reproductores masculinos y femeninos por debajo de la exposición clínica prevista (a partir de ABC). Los cambios típicos consistieron en signos de degeneración y retardo en testículos, epidídimos, próstata y vesículas seminales de las ratas. Las ratas hembra mostraron necrosis central del cuerpo lúteo e interrupción del desarrollo folicular de los ovarios. Los perros mostraron degeneración tubular en los testículos y oligospermia. Sorafenib ha demostrado ser embriotóxico y teratogénico cuando se administra a ratas y conejos a exposiciones inferiores a la exposición clínica. Los efectos observados incluyeron reducciones de los pesos corporales maternos y fetales, un aumento del número de reabsorciones fetales y un aumento del número de malformaciones externas y viscerales.

#### Embarazo

No hay datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, inclusive malformaciones. En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que sorafenib provoque efectos perjudiciales en el feto. No debe utilizarse sorafenib 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.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

#### Lactancia

Se desconoce si sorafenib se excreta en la leche materna. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche. Como sorafenib puede tener efectos perjudiciales en el crecimiento y desarrollo del niño, las mujeres no deben dar el pecho durante el tratamiento con **Dalcara®**.

#### Fertilidad

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

#### Efectos 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 eritrodismestesia palmo-plantar en MedDRA) y exantema.

En la siguiente tabla, 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 (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

TODAS LAS REACCIONES ADVERSAS FARMACOLÓGICAS REFERIDAS EN PACIENTES EN MÚLTIPLES ENSAYOS CLÍNICOS O A TRAVÉS DEL USO POST-COMERCIALIZACIÓN		
Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección.
	Frecuentes	Foliculitis.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Linfopenia.
	Frecuentes	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria), reacción anafiláctica.
	Raras	Angioedema.
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo
	Poco frecuentes	Hipertiroidismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Anorexia, hipotostatemia.
	Frecuentes	Hipocacemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipoglucemia.
	Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, disgeusia.
	Poco frecuentes	Leucoencefalopatía posterior reversible*.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuencia no conocida	Encefalopatía*
	Frecuentes	Acúfenos o tinnitus.
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca congestiva*, isquemia e infarto de miocardio*.
	Raras	Prolongación del QT.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*), hipertensión.
	Frecuentes	Rubor.
	Poco frecuentes	Crisis hipertensivas*.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Aneurismas y disecciones arteriales.
	Frecuentes	Rinoreea, distonía.
Trastornos gastro intestinales	Poco frecuentes	Acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc.).
	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento.
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia), dispepsia, disfagia, enfermedad de reflujo gastroesofágico.
	Poco frecuentes	Pancreatitis, gastritis, perforaciones gastrointestinales *
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis.
	Raras	Hepatitis inducida por fármacos*.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Piel seca, exantema, alopecia, reacción cutánea mano-pie**, eritema, prurito.
	Frecuentes	Queratoacantoma/cáncer de células escamosas de la piel, dermatitis exfoliativa, acné, descamación de la piel hiperqueratosis.
	Poco frecuentes	Ecema, eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Dermatitis por hipersensibilización a la radiación, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclástica, necrólisis epidérmica tóxica*.
	Muy frecuentes	Atrialgia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia espasmos musculares.
	Raras	Rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal, proteinuria.
	Raras	Síndrome nefrótico.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Dislunción eréctil
	Poco frecuentes	Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea) febre.
	Frecuentes	Astenia, enfermedad tipo gripe, inflamación de las mucosas.
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Pérdida de peso, aumento amilasa, aumento lipasa.
	Frecuentes	Aumento transitorio de transaminasas.
	Poco frecuentes	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre, anomalías en INR, anomalías en el nivel de protrombina.

\* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. Estas reacciones son poco frecuentes o de frecuencia inferior.  
 \*\* La reacción cutánea mano-pie corresponde al síndrome de eritrododostesia palmo-plantar en MedDRA

\* Se han notificado casos en la pos-comercialización

### Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos, la insuficiencia cardíaca congestiva fue notificada en 1,9% de los pacientes tratados con sorafenib (N = 2276). En el estudio clínico en pacientes con CCR, los acontecimientos adversos como insuficiencia cardíaca congestiva se notificaron en 1,7% de los pacientes tratados con sorafenib y en 0,7% de los que recibieron placebo. Mientras que en otro ensayo, con pacientes con HCC, el 0,99% de los pacientes tratados con sorafenib y el 1,1% que recibieron placebo fueron notificados con estos acontecimientos.

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

En los ensayos clínicos, ciertas reacciones adversas a medicamentos como la reacción cutánea mano-pie, la diarrea, la alopecia, la pérdida de peso, la hipertensión, la hipocalcemia y el queratocantoma/cáncer de células escamosas de la piel aparecieron con una frecuencia notablemente mayor en los pacientes con CDT que en los pacientes de los estudios sobre CCR o CH.

#### Alteraciones en las pruebas de laboratorio en los pacientes con cáncer de hígado y cáncer de riñón

Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. En el ensayo en pacientes con CCR y en el estudio clínico en pacientes con CH, se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 o 4 en el 11% y 9% de los pacientes del grupo con sorafenib, respectivamente, en comparación con el 7% y 9% de los pacientes del grupo placebo. En ambos ensayos se notificaron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 o 4 en el 1% y 2% de los pacientes del grupo con sorafenib, respectivamente, en comparación con el 3% de los pacientes en ambos grupos placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con sorafenib en uno de los ensayos, se describió una pancreatitis clínica (CTCAE de grado 4), en 1 de los 297 pacientes tratados con sorafenib en otro estudio clínico, se describió una CTCAE de grado 2 y en 1 de los 451 pacientes en el grupo placebo del ensayo 1 una CTCAE de grado 2.

La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45% y 35% de los pacientes tratados con sorafenib, en comparación con el 12% y 11% de los pacientes con placebo en los ensayos clínicos. Se produjo hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (1 - 2 mg/dl) en un estudio, 13% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 3% de los pacientes del grupo placebo. Mientras, que otro ensayo, en el 11% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 2% en los pacientes del grupo placebo. En un estudio clínico, no se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE de grado 4 (< 1 mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con sorafenib ni con placebo, mientras que en otro estudio, dio 1 caso en el grupo placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada a sorafenib.

En ≥ 5% de los pacientes tratados con sorafenib ocurrieron alteraciones en los resultados del laboratorio de CTCAE de grado 3 o 4 incluyendo linfopenia y neutropenia.

La hipocalcemia fue notificada en el 12% y el 26,5% de los pacientes tratados con sorafenib, frente al 7,5% y el 14,8% de los tratados con placebo, en dos estudios clínicos, respectivamente. La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de bajo grado (CTCAE de grados 1 y 2). Se produjo una hipocalcemia CTCAE de grado 3 (6,0 - 7,0 mg/dl) en el 1,1% y el 1,8% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 0,2% y el 1,1% de los pacientes del grupo placebo y una hipocalcemia CTCAE de grado 4 (< 6,0 mg/dl) en el 1,1% y el 0,4% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 0,5% y el 0% de los pacientes en estudios clínicos, respectivamente. Se desconoce la etiología de la hipocalcemia asociada a sorafenib.

En otros ensayos, se reportó disminución del potasio en el 5,4% y el 9,5% de los pacientes tratados con sorafenib, frente al 0,7% y el 5,9% de los tratados con placebo, respectivamente. La mayoría de los informes de hipopotasemia fueron de bajo grado (CTCAE de grado 1). En estos ensayos se produjo una hipopotasemia CTCAE de grado 3 en el 1,1% y el 0,4% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 0,2% y el 0,7% de los pacientes del grupo placebo. No hubo informes de hipopotasemia CTCAE de grado 4.

#### Alteraciones en las pruebas de laboratorio en los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides

La hipocalcemia fue notificada en el 35,7% de los pacientes tratados con sorafenib, frente al 11,0% de los tratados con placebo. La mayoría de los informes de hipocalcemia fueron de bajo grado. Se produjo una hipocalcemia CTCAE de grado 3 en el 6,8% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 1,9% de los pacientes del grupo placebo y una hipocalcemia CTCAE de grado 4 en el 3,4% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 1,0% de los pacientes del grupo placebo.

En la siguiente tabla se muestran otras alteraciones en los resultados del laboratorio clínicamente relevantes observadas en uno de los ensayos.

ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE LABORATORIO DURANTE EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CDT NOTIFICADAS EN EL PERIODO A DOBLE CIEGO						
Parámetros de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Sorafenib N=207			Placebo N=209		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Anemia	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Trombocitopenia	18,4	0	0	9,6	0	0
Neutropenia	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Linfopenia	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipopotasemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
Aumento de la bilirrubina	8,7	0	0	4,8	0	0
Aumento ALAT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Aumento ASAT	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
<b>Exploraciones complementarias</b>						
Aumento de la amilasa	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Aumento de la lipasa	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

\* Criterios de Terminología Comunes para Reacciones Adversas [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)], versión 3.0

\*\* Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada a sorafenib.

### SOBREDOSIFICACIÓN

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:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655.

### PRESENTACION

**Dalcara® 200 mg:** envase conteniendo 112 comprimidos recubiertos.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C, en su envase original.

### NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

**Bioprofarma Bagó S.A.:** (011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar 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

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**Dirección Técnica:** Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59743.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disp. N°: 6751/22.

**Código:** 710PR

**Fecha de última revisión:** Agosto 2022



**Bioprofarma Bagó S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

[www.bioprofarma-bago.com.ar](http://www.bioprofarma-bago.com.ar)

[farmacovigilancia@bioprofarma.com](mailto:farmacovigilancia@bioprofarma.com)