FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sorafenib Teva 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de sorafenib (como tosilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimidos recubiertos con película rosa, redondos, biconvexos, grabados con "TV" en una cara y "S3" en la otra.
Dimensiones: aproximadamente 11 mm de diámetro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carcinoma hepatocelular

Sorafenib Teva está indicado para el tratamiento del carcinoma hepatoceclular (ser sección 5.1).

Carcinoma de células renales

Sorafenib Teva está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales 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 Teva 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.

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de sorafenib en adultos es de 400 mg de sorafenib (dos comprimidos de 200 mg) 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 la reducción de la dosis durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC) y el carcinoma de células renales avanzado (CCR), ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg de sorafenib una vez al día (ver sección 4.4).

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 fuera necesaria una reducción de dosis adicional, sorafenib puede reducirse a 400 mg de sorafenib diaria 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 .

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sorafenib en niños y adolescentes < de 18 años. No se dispone de datos.

Personas de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (pacientes mayores de 65 años de edad).

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No hay datos disponibles en pacientes que requieren diálisis (ver sección 5.2).

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

Insuficiencia hepática
No se requiere 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) (ver secciones 4.4 y 5.2).

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.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad dermatológica

Las reacciones 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 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (ver sección 4.8).

Hipertensión

En pacientes tratados con sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial.
La hipertensión fue generalmente de 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 (ver sección 4.8).

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 sorafenib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Hipoglucemia

Durante el tratamiento con sorafenib se ha notificado la disminución de niveles de glucosa en sangre, en algunos casos clínicamente sintomáticos y que requieren hospitalización debido a la pérdida de consciencia. En caso de hipoglucemia sintomática, sorafenib debe interrumpirse temporalmente. Los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos se deben controlar regularmente para evaluar si es necesario ajustar la 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 (ver sección 4.8).

Isquemia cardiaca y/o infarto

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (estudio 1, ver sección 5.1) 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 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 (ver sección 4.8).

Prolongación del intervalo QT

Se ha demostrado que sorafenib prolonga el intervalo QT/QTc (ver sección 5.1), lo que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Use sorafenib con precaución en pacientes que han desarrollado, o pueden desarrollar prolongación de QTc, tales como pacientes con síndrome QT prolongado congénito, pacientes tratados con una alta dosis acumulativa de antraciclina, pacientes que están tomando ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos de conllevan a una prolongación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. El tratamiento con sorafenib debe interrumpirse (ver sección 4.8).

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 en pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh C (grave). Como sorafenib es principalmente eliminado a través de la vía hepática, la exposición puede incrementarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ser secciones 4.2 y 5.2).

Coadministración de warfarina

En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con sorafenib, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Indice Internacional Normalizado (INR - 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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

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 insuficiencia renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal.

Interacciones fármaco-fármaco

Se recomienda precaución cuando se administra sorafenib con compuestos que son metabolizados/eliminados predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecan) o UGT1A9 (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración conjunta de neomicina u otros antibióticos que producen importantes alteraciones ecológicas de la microflora gastrointestinal puede conducir a una disminución de la biodisponibilidad de sorafenib (ver sección 4.5). 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 (95% IC 1,19; 2,74) y para los pacientes tratados con sorafenib y una combinación de gemcitabina y cisplatino el HR fue de 1,22 (95% IC 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 (ver sección 5.1), los síntomas relacionados con la enfermedad (ver sección 5.1) 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 el ensayo 5 (ver sección 5.1), 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 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 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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 5.1), 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 carcinoma de células renales (ver ensayo 1 en sección 5.1), y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado.

Información sobre excipientes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inductores de enzimas metabólicos

La administración de rifampicina durante 5 días antes de la administración de una dosis única de sorafenib, resultó en una reducción promedio del 37% en el AUC de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronidación (p.e., Hypericum 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 CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9

Sorafenib inhibió CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro* con potencia similar. Sin embargo, en estudios clínicos farmacocinéticos, la administración concomitante de sorafenib 400 mg dos veces al día con ciclofosfamida, un sustrato de CYP2B6, o paclitaxel, un sustrato de CYP2C8, no resultó en una inhibición clínicamente significativa. Estos datos sugieren que sorafenib, a la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día podría no ser un inhibidor *in vivo* de CYP2B6 o CYP2C8.
Adicionalmente, el tratamiento concomitante con sorafenib y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no resultó en cambios en la media TP-INR comparado con 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 (ver sección 4.4).

Sustratos de CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19

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

Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9

In vitro, sorafenib inhibió la glucuronización via UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido (ver abajo y sección 4.4).

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-glicoproteina (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los substratos de P-gp como la digoxina no puede descartarse en un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento concomitante con sorafenib.

Combinación con otros agentes antineoplásicos

En estudios clínicos se ha administrado sorafenib con una variedad de otros agentes anti-neoplásicos con sus pautas de dosificación habituales, incluyendo gemcitabina, cisplatino, oxaliplatino, paclitaxel, carboplatino, capecitabina, doxorubicina, irinotecan, docetaxel y ciclofosfamida. Sorafenib no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de gemticitabina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o ciclofosfamida.

Paclitaxel/ carboplatino

- La administración de paclitaxel (225 mg/m^2) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (≤ 400 mg dos veces al día), administrados con una interrupción de 3 días en la dosis de sorafenib (dos días antes y el día de la administración de paclitaxel/carboplatino), no produjo un efecto significativo en la farmacocinética de paclitaxel.
- La administración conjunta de paclitaxel (225 mg/m^2, una vez cada 3 semanas) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (400 mg dos veces al día, sin una interrupción en la dosis de sorafenib) resultó en un 47% de incremento en la exposición a sorafenib, un 29 % de incremento en la exposición de paclitaxel y en un 50% de incremento en la exposición a 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 administrados conjuntamente 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 administración conjunta de capecitabina (750-1050 mg/m^2 dos veces al día, Días 1-14 cada 21 días) y sorafenib (200 ó 400 mg dos veces al día, administración continua ininterrumpida) no produjo ningún cambio 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 desconocido.

Doxorubicina/Irinotecan

El tratamiento concomitante con sorafenib dio lugar a un incremento del 21% en la AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A, 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 (ver sección 4.4).

Docetaxel

Cuando se administra conjuntamente docetaxel (75 o 100 mg/m2 administrado una vez cada 21 días) con sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21días 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 Cmax de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.4).

Combinación con otros agentes

Neomicina

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración conjunta de neomicina, un agente antimicrobiano no-sistémico utilizado para erradicar la flora gastrointestinal, interfiere en 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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 (ver sección 5.3). 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 (ver sección 5.3), 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 (ver sección 5.3).

4.7. 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.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas graves más importantes fueron infarto/isquemia de miocardio, perforación gastrointestinal, hepatitis inducida por medicamentos, hemorragia, 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 (≥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.

Tabla 1: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	infección	foliculitis			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia neutropenia anemia 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 hipoglucemia	deshidratación		síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos		depresión			
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial periférica disgeusia	Leucoencefalo-patía posterior reversible*		encefalopatía°
Trastornos del oído y del laberinto		tinnitus			
Trastornos cardiacos		insuficiencia cardiaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		prolongación QT	
Trastornos vasculares	hemorragia (inc. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	crisis hipertensivas*		Aneurismas y disecciones arteriales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		rinorrea disfonía	acontecimientos tipo enfermedad pulmonar e intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc.)		
Trastornos gastrointestina-les	diarrea nauseas vómitos estreñimiento	estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) dispepsia disfagia enfermedad por reflujo gastroesofágico	pancreatitis gastritis perforaciones gastrointestina-les*		
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 hipersensibiliza ción a la radiación síndrome de Stevens-John-son vasculitis leucocitoclás-tica necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo	artralgia	mialgia espasmos musculares		rabdomiolisis	
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal		síndrome nefrótico	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
		proteinuria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea) fiebre	astenia enfermedad tipo gripe inflamación de las mucosas			
Exploraciones complementa-rias	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 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 eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA
° Se han notificado casos en la post-comercialización

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas a medicamentos

Insuficiencia cardiaca congestiva
En los ensayos clínicos patrocinados por la compañía, la insuficiencia cardiaca congestiva fue notificada como un acontecimiento adverso en 1,9% de los pacientes tratados con sorafenib (N = 2276). En el estudio 11213 (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. En el estudio de 100554 (CHC), 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 queratoacantoma/cáncer de células escamosas de la piel aparecieron con una frecuencia notablemente mayor en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides que en los pacientes de los estudios sobre carcinoma de células renales o hepatocelular.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio en los pacientes con CHC (ensayo 3) y CCR (ensayo 1)

Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. En el ensayo 1 (CCR) y en el ensayo 3 (CHC), se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 ó 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 el ensayo 1 y en el ensayo 3 se notificaron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1 % y 2 % de los pacientes del grupo con sorafenib, respectivamente, en comparación con el 3 % de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los pacientes en ambos grupos placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con sorafenib en el ensayo 1 se describió una pancreatitis clínica (CTCAE de grado 4), en 1 de los 297 pacientes tratados con sorafenib en el ensayo 3, 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 el ensayo 1 y en el ensayo 3, respectivamente. En el ensayo 1, en el 13% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 3 % de los pacientes del grupo placebo se produjo una hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (1 - 2 mg/dl), en el ensayo 3, en el 11 % de los pacientes tratados con sorafenib y en el 2 % en los pacientes del grupo placebo. En el ensayo 1, no se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE de grado 4 (< 1 mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con sorafenib ni con placebo, en el ensayo 3 se dio 1 caso en el grupo placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al sorafenib.

En ≥ 5 % de los pacientes tratados con sorafenib ocurrieron alteraciones en los resultados del laboratorio de CTCAE de grado 3 ó 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 los ensayos 1 y 3, 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 del grupo placebo en los ensayos 1 y 3, respectivamente. Se desconoce la etiología de la hipocalcemia asociada a sorafenib.

En los ensayos 1 y 3 se observó 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 CDT (ensayo 5)

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 tabla 2 se muestran otras alteraciones en los resultados del laboratorio clínicamente relevantes observadas en el ensayo 5.

Tabla 2: Alteraciones en las pruebas de laboratorio durante el tratamiento de los pacientes con CDT (ensayo 5) notificadas en el periodo a doble ciego

Parámetro 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*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hipopotasemia	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Hipofosfatemia**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Trastornos hepatobiliares						
Aumento de la bilirrubina	8,7	0	0	4,8	0	0
Aumento de la ALT	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Aumento de la AST	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Exploraciones complementarias						
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.

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. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01EX02

Sorafenib es un inibidor multiquinasa que ha demostrado poseer propiedades *in vitro* e *in vivo* antiproliferativas y antiangiogénicas.

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, c-KIT y FLT-3) y en la vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-ß). Las RAF quinasas son quinasas serina/ treonina, mientras que c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-ß son receptores tirosina quinasa.

Eficacia clínica

La seguridad y eficacia clínica de sorafenib han sido estudiadas en pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC), en pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado y en pacientes con carcinoma

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

diferenciado de tiroides (CDT).

Carcinoma hepatocelular

El Ensayo 3 (ensayo 100554) fue un ensayo de Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 602 pacientes con carcinoma hepatocelular. Las características basales y demográficas de la enfermedad fueron comparables entre el grupo sorafenib y el grupo placebo con respecto al estado ECOG (estado 0: 54 % vs. 54 %; estado 1: 38 % vs. 39 %; estado 2: 8 % vs. 7 %), estadio TNM (estadio I: < 1 % vs. < 1 % ; estadio II: 10,4 % vs. 8,3 %; estadio III: 37,8 % vs. 43,6 %, estadio IV: 50,8 % vs. 46,9 %), y estadio BCLC (estadio B: 18,1 % vs. 16,8 %; estadio C: 81,6 % vs. 83,2 %; estadio D: < 1 % vs. 0 %).

El estudio se detuvo después que un análisis intermedio planeado de supervivencia global superase el límite de eficacia preespecificado. Este análisis mostró una ventaja estadísticamente significativa de sorafenib frente a placebo para la supervivencia global (HR: 0,69, p = 0,00058, ver tabla 2).

Se dispone de datos limitados de este estudio en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh B e incluyéndose solo un paciente con Child-Pugh C.

Tabla 3: Resultados de eficacia del ensayo 3 (ensayo 100554) en carcinoma hepatocelular

Parámetro de eficacia	Sorafenib (N=299)	Placebo (N=303)	Valor P	HR (IC del 95%)
Superviviencia global (SG) [mediana, semanas(95% IC)]	46.3 (40,9, 57,9)	34.4 (29,4, 39,4)	0.00058*	0.69 (0,55, 0,87)
Tiempo hasta la progression (TTP) [mediana, semanas (95% IC)]**	24.0 (18,.0, 30,0)	12.3 (11,7, 17,1)	0.000007	0.58 (0,45, 0,74)

IC=Intervalo confianza, HR=razón de riesgo (sorafenib sobre placebo)
* estadísticamente significativo ya que el valor p fue inferior al límite preespecificado de finalización O'Brien Fleming de 0,0077
** revisión radiológica independiente

Un segundo ensayo de Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Ensayo 4, 11849) evaluó el beneficio clínico de sorafenib en 226 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado. Este ensayo, realizado en China, Corea y Taiwán, confirmó las conclusiones del ensayo 3 con respecto al perfil beneficio riesgo favorable de sorafenib (HR (OS): 0,68, p = 0,01414).

En los factores de estratificación preespecificados (estado ECOG, presencia o ausencia de invasión vascular macroscópica y/o propagación del tumor extrahepático) del Ensayo 3 y 4, el HR favoreció sistemáticamente a sorafenib frente a placebo. El análisis exploratorio de los subgrupos sugirió que el efecto del tratamiento fue menos pronunciado en los pacientes con metástasis distante al inicio.

Carcinoma de células renales

La seguridad y eficacia de sorafenib en el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado se ha estudiado en dos ensayos clínicos:

El ensayo 1 (ensayo 11213) fue un ensayo de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo realizado en 903 pacientes. Sólo fueron incluidos pacientes con carcinoma renal de células claras y riesgo bajo o intermedio según el MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Los objetivos principales del ensayo fueron supervivencia global y supervivencia libre de progresión (SLP). Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba un estado funcional ECOG de 0, y la mitad de los pacientes estaban en el grupo pronóstico de bajo riesgo de MSKCC.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La SLP fue determinada en una revisión radiológica independiente ciega según criterios RECIST. El análisis de SLP se realizó a los 342 eventos en 769 pacientes. La mediana de SLP fue de 167 días en los pacientes aleatorizados a sorafenib comparado con 84 días en los pacientes con placebo (HR = 0,44; IC del 95 %: 0,35 – 0,55; p < 0,000001). La edad, el grupo pronóstico de MSKCC, el estado funcional ECOG y la terapia previa no afectaron el resultado del tratamiento.

Un análisis intermedio (segundo análisis intermedio) para la supervivencia global se realizó a las 367 muertes en 903 pacientes. El valor nominal de alfa para este análisis fue de 0,0094. La mediana de la supervivencia fue de 19,3 meses para los pacientes aleatorizados a sorafenib comparado con los 15,9 meses en los pacientes con placebo (HR = 0,77; IC del 95 %: 0,63 – 0,95; p = 0,015). En el momento de este análisis, unos 200 pacientes fueron cruzados a sorafenib desde el grupo placebo.

El ensayo 2 fue un ensayo de discontinuación de Fase II en pacientes con enfermedades metastásicas, incluyendo CCR. Los pacientes con enfermedad estable en terapia con sorafenib fueron aleatorizados a placebo o terapia continuada con sorafenib. La supervivencia libre de progresión en pacientes con CCR fue significativamente más prolongada en el grupo con sorafenib (163 días) que en el grupo placebo (41 días) (p = 0,0001, HR = 0,29).

Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT)

El ensayo 5 (ensayo 14295) fue un ensayo de Fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 417 pacientes con CDT localmente avanzado o metastásico resistente al tratamiento con yodo radiactivo. La variable principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada mediante una revisión radiológica independiente ciega según criterios RECIST. Entre las variables secundarias se encontraban la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta tumoral y la duración de la respuesta. Tras la progresión, se permitió a los pacientes recibir sorafenib en régimen abierto.
Se incluyó a los pacientes en el ensayo si habían presentado progresión en los 14 meses previos a la inclusión y tenían un CDT resistente al tratamiento con yodo radiactivo (YRA). El CDT resistente al tratamiento con YRA se definió como la presencia de una lesión sin captación de yodo en un escáner con YRA, o una administración acumulada de YRA ≥ 22,2 GBq, o la presencia de progresión tras un tratamiento con YRA en los 16 meses previos a la inclusión o tras dos tratamientos con YRA separados entre sí por un intervalo de 16 meses.

Las características demográficas y de los pacientes en la situación basal se encontraban adecuadamente equilibradas en ambos grupos de tratamiento. Existían metástasis pulmonares en el 86% de los pacientes, en ganglios linfáticos en el 51% y óseas en el 27%. La mediana de la actividad de yodo radiactivo acumulada administrada antes de la inclusión era de aproximadamente 14,8 GBq. La mayoría de los pacientes presentaban un carcinoma papilar (56,8%), seguido del carcinoma folicular (25,4%) y el carcinoma pobremente diferenciado (9,6%).

La mediana del tiempo de SLP fue de 10,8 meses en el grupo tratado con sorafenib comparado con 5,8 meses en el grupo tratado con placebo (HR=0,587; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,454, 0,758; valor unilateral de p < 0,0001).

El efecto de sorafenib sobre la SLP fue uniforme, independientemente de la región geográfica, la edad superior o inferior a 60 años, el sexo, el subtipo histológico y la presencia o ausencia de metástasis óseas.

En un análisis de supervivencia global llevado a cabo 9 meses después de la finalización de los datos para el análisis de supervivencia libre de progresión final, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los grupos de tratamiento (HR fue de 0,884; IC del 95%: 0,633, 1,236, valor unilateral de p 0,236). La mediana de SG no se alcanzó en el brazo sorafenib y fue de 36,5 meses en el brazo placebo. Ciento cincuenta y siete (75%) pacientes aleatorizados a placebo y 61 (30%) pacientes aleatorizados a sorafenib recibieron sorafenib en régimen abierto.

La mediana de la duración de la terapia en el periodo a doble ciego fue de 46 semanas (rango: 0,3-135)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

para los pacientes tratados con sorafenib y de 28 semanas (rango: 1,7–132) para los tratados con placebo. No se observó ninguna respuesta completa (RC) según los criterios RECIST. La tasa de respuesta global (RC + respuesta parcial [RP]) según la evaluación radiológica independiente fue mayor en el grupo tratado con sorafenib (24 pacientes, 12,2%) que en el tratado con placebo (1 paciente, 0,5%), valor unilateral de p< 0,0001. La mediana de la duración de la respuesta fue de 309 días (IC del 95%: 226,505 días) en los pacientes tratados con sorafenib que presentaron una RP.

Un análisis a posteriori de los subgrupos según el tamaño tumoral máximo mostró un efecto del tratamiento para la SLP a favor de sorafenib sobre el placebo en los pacientes con un tamaño tumoral máximo de 1,5 cm o mayor (HR 0,54 [IC del 95%: 0,41-0,71]), mientras que se notificó un efecto numéricamente inferior en los pacientes con un tamaño tumoral máximo menor de 1,5 cm (HR 0,87 [IC del 95%: 0,40-1,89]).

Un análisis a posteriori de los síntomas del carcinoma de tiroides al inicio mostró un efecto del tratamiento para la SLP a favor de sorafenib sobre el placebo para ambos pacientes, sintomáticos y asintomáticos. La HR de la supervivencia libre de progresión fue de 0,39 (IC del 95%: 0,21-0,72) para los pacientes con síntomas al inicio y de 0,60 (IC del 95%: 0,45-0,81) para los pacientes sin síntomas al inicio.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio de farmacología clínica fueron recogidos resultados QT/QTc de 31 pacientes en estado basal (pre-tratamiento) y post-tratamiento. Tras un ciclo de tratamiento de 28 días, en el tiempo de máxima concentración de sorafenib, QTcB se prolongó 4 ± 19 mseg y QTcF 9 ±18 mseg, en comparación con el placebo en estado basal. Ningún sujeto mostró un QTcB o QTcF >500 mseg durante la monitorización ECG post-tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos, en los diferentes grupos de la población pediátrica, en carcinoma de riñón y pelvis renal (excluyendo nefroblastoma, nefroblastomatosis, sarcoma de células claras, nefroma mesoblástico, carcinoma medular renal y tumor rabdoide del riñón) y carcinoma de hígado y de conducto intrahepático biliar (excluyendo hepatoblastoma) y carcinoma diferenciado de tiroides (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. 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 C_{max} 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.

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 CHC. La concentración media más alta se observó en los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes con CDT (aproximadamente el doble de la observada en los pacientes con CCR y CHC), aunque la variabilidad fue alta para todos los tipos de tumor. Se desconoce el motivo de la concentración aumentada en los pacientes con CDT.

Biotransformación 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. 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 analitos circulantes en plasma en estado estacionario. Se han identificado 8 metabolitos de sorafenib, de los cuales cinco se han detectado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, el N-óxido de 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 principio activo 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 requieren diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con carcinoma hepatocelular *(CHC)* 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 (PK) de sorafenib en pacientes no CHC Child-Pugh A y B fue similar a la PK 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 AUC).
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 murínico *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.
En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, se observaron casos de adenocarcinoma de colon asociados con hiperplasia grave e inflamación. En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, se registraron casos de adenoma de células de los islotes pancreáticos. Las exposiciones sistémicas alcanzadas en ambos estudios de carcinogenicidad fueron inferiores a las exposiciones clínicas en humanos a la dosis recomendada. Los casos observados fueron pocos en número y la relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

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 AUC). 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.

Los estudios de Evaluación del Riesgo Medioambiental muestran que sorafenib tosilato tiene potencial para ser persistente, bioacumulativo y tóxico para el medio ambiente. La información sobre Evaluación del Riesgo Medioambiental se encuentra disponible en el EPAR de este medicamento (ver sección 6.6).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Laurilsulfato sódico
Croscarmelosa sódica
Hipromelosa
Estearato magnésico (vegetal)

Recubrimiento del comprimido
Hipromelosa
Macrogol
Dióxido de titanio (E171)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC/Aclar/PVC-Al y blister OPA/Al/PVC-Al

Tamaños de envases: 28, 30, 56 y 112 comprimidos recubiertos con película en blíster o 112 x 1 comprimidos recubiertos con película en blíster perforado unidosis.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento podría conllevar un riesgo potencial para el medio ambiente. La eliminación del medicamento no utilizado o material de desecho se realizará de acuerdo con la normativa legal.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabael Segura, 11 Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas (Madrid),
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios