

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sorafenib Mylan 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película 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 rojos-marrones, redondos, biconvexos, recubiertos con película y marcados con “200” en una cara y lisos en la otra, con un diámetro del comprimido de 12,0 mm \pm 5%.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carcinoma hepatocelular

Sorafenib está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (ver sección 5.1).

Carcinoma de células renales

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

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de Sorafenib Mylan 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.

Ajustes de la posología

El control de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con sorafenib.

Cuando sea necesario disminuir la dosis durante el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CH) y el carcinoma de células renales (CCR) avanzado, esta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg de sorafenib una vez al día (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Población 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 (ver sección 5.2).

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 moderado). 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 al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 CCT (Common Toxicity Criteria – Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con sorafenib. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir

tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de sorafenib o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de sorafenib (ver sección 4.8).

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 (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

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 (ver sección 4.8).

Isquemia cardiaca y/o infarto

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego (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 produce una prolongación del intervalo QT/QTc (ver sección 5.1), que puede conllevar un aumento del riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Use sorafenib con precaución en pacientes que han, o pueden desarrollar una prolongación del QTc, es decir, pacientes con síndrome de

QT prolongado congénito, pacientes tratados con altas dosis acumulativas de antraciclina, pacientes que están tomando ciertos medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que conlleven la prolongación del intervalo QT, y aquellos con alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia, o hipomagnesemia. Cuando se utiliza sorafenib en este tipo de pacientes, debe considerarse una monitorización periódica de electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio).

Perforación gastrointestinal

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

La terapia con sorafenib debe interrumpirse (ver sección 4.8).

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 (ver 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 Índice Internacional Normalizado (INR – International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, 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 fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal.

Interacciones fármaco-fármaco

Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con compuestos que se metabolizan / eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p. ej. irinotecán) o UGT1A9 (ver sección 4.5).

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

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 (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 (IC del 95 % 1,19; 2,74) y para los pacientes tratados con sorafenib y una combinación de gemcitabina y cisplatino el HR fue de 1,22 (IC del 95 % 0,82; 1,80). No ha predominado ninguna causa individual de muerte, pero en pacientes tratados con sorafenib y quimioterapias basadas en sales de platino se observó una mayor incidencia de fallo respiratorio, hemorragias e infecciones.

Advertencias específicas para cada enfermedad

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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inductores de enzimas metabólicas

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

Inhibidores de CYP3A4

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

Sustratos de 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 (ver sección 4.4).

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 estos 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 desconocida (ver abajo y sección 4.4).

Estudios *in vitro* de la inducción de la 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, irinotecán, docetaxel y ciclofosfamida. Sorafenib careció de efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de gemcitabina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o ciclofosfamida.

Paclitaxel/carboplatino

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

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

Capecitabina

La coadministración de capecitabina (750-1050 mg/m² dos veces al día, Días 1-14 cada 21 días) y sorafenib (200 o 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/Irinotecán

El tratamiento concomitante con sorafenib dio lugar a un incremento del 21 % en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecán, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67-120 % del AUC de SN-38 y un incremento del 26-42 % del AUC de irinotecán. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos (ver sección 4.4).

Docetaxel

Al administrar docetaxel (75 o 100 mg/m² administrado una vez cada 21 días), conjuntamente 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 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36-80 % del AUC de docetaxel y un aumento del 16-32 % de la C_{max} de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.4.).

Combinación con otros agentes

Neomicina

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

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 y crisis hipertensiva/hipertensión.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, fatiga, alopecia, infección, reacción cutánea mano-pie (corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA) y exantema.

En la tabla 1, se enumeran las reacciones adversas notificadas en múltiples ensayos clínicos o a través del uso post-comercialización y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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			

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
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		
Trastornos psiquiátricos		depresión			
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial periférica disgeusia	leucoencefalopatía posterior reversible*		encefalopatía ^o
Trastornos del oído y del laberinto		acúfenos o tinnitus			
Trastornos cardiacos		insuficiencia cardíaca congestiva* isquemia e infarto de miocardio*		prolongación QT	
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*) hipertensión	rubor	crisis hipertensivas*		aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		rinorrea disfonía	acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc.)		
Trastornos gastrointestinales	diarrea náuseas vómitos estreñimiento	estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia) dispepsia disfagia enfermedad de reflujo gastroesofágico	pancreatitis gastritis perforaciones gastrointestinales*		
Trastornos hepatobiliares			aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis	hepatitis inducida por fármacos*	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	piel seca exantema alopecia reacción cutánea mano-pie** eritema prurito	queratoacantoma / cáncer de células escamosas de la piel dermatitis exfoliativa acné descamación de la piel hiperqueratosis	eccema eritema multiforme	dermatitis por hipersensibilización a la radiación síndrome de Stevens-Johnson vasculitis leucocitoclástica necrólisis epidérmica tóxica*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	artralgia	mialgia espasmos musculares		rabdomiólisis	
Trastornos renales y urinarios		insuficiencia renal proteinuria		síndrome nefrótico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	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 complementarias	pérdida de peso aumento amilasa aumento lipasa	aumento transitorio de transaminasas	aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre anomalías en INR, anomalías en el nivel 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 cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos patrocinados por la Compañía, la insuficiencia cardíaca 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 (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 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 CH (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 (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 el ensayo 1 y en el ensayo 3 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 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. Se produjo hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (1–2 mg/dl) en el ensayo 1, en el 13% de los pacientes tratados con sorafenib y en el 3% de los pacientes del grupo placebo, y 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 a sorafenib.

En $\geq 5\%$ 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 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: Otros agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01EX02

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica

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

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%), y 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 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 2: 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%)
Supervivencia 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 progresión (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. Solo 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 bajo de MSKCC.

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).

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 de Medicamentos 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) (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.

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 determinado en plasma. El principal metabolito circulante de sorafenib en plasma, la N-óxido piridina, demuestra una potencia *in vitro* similar a la del sorafenib y supone alrededor del 9–16% de los analitos circulantes en estado estacionario.

Después de la administración oral de una dosis de 100 mg de una formulación de solución de sorafenib, el 96% de la dosis se recuperó en 14 días, eliminándose el 77% de la dosis por heces y el 19% por orina como metabolitos glucuronizados. La proporción de sorafenib inalterado supuso un 51% de la dosis y se pudo observar en heces, pero no en orina, indicando que la excreción biliar del 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 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 carcinoma hepatocelular (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 (PK) de sorafenib en pacientes no CH 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.

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.

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 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:

Hipromelosa 2910 (E464)
Croscarmelosa de sodio (E468)
Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio (E470b)
Laurilsulfato de sodio (E514)

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa 2910 (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Para blísteres de aluminio-PVC/PE/PVDC:

No conservar a temperatura superior a 30°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

112 comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio-PVC/PE/PVDC.

112 × 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres de aluminio-PVC/PE/PVDC perforados unidos.

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 y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom 2-4, 5ª planta
08038 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85665

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>