



CCEF-RC-0085-2025

SISTEMA NACIONAL DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CERTIFICADO DE CONDICIONES DE COMERCIALIZACIÓN

El Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" de conformidad con lo establecido en los artículos 1, 18 y 19 de la Ley de Medicamentos, publicada en la Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela N° 37.006 del 03 de Agosto de 2.000 establece las siguientes condiciones de comercialización a ser cumplidas:

NOMBRE DEL PRODUCTO: **SORAFENIB 200 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

NOMBRE (S) GENÉRICO (S) / PRINCIPIO (S) ACTIVO (S): **SORAFENIB TOSILATO**

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI): **SORAFENIB**

CLASIFICACIÓN: **ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**

CATEGORIA DEL PRODUCTO: "C"

No. REGISTRO SANITARIO: **E.F.G.44.011/25**

FECHA DE APROBACION: **26-02-2025**; VIGENTE HASTA: **26-02-2032**

FABRICANTE: **BETA DRUGS Ltd. / INDIA**

FABRICANTE ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR: **NO APLICA**

FABRICANTE ENVASADOR ADICIONAL: **NO APLICA**

FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO: **ADLEY LAB LIMITED / INDIA**

REPRESENTANTE / TITULAR DEL REGISTRO: **GLOBAL CARE PHARMA, C.A.**

FARMACÉUTICO PATROCINANTE: **YRAIDA MIQUILENA DE GONZALEZ**

PROPIETARIO: **BETA DRUGS Ltd. / INDIA**

DE ACUERDO AL ARTÍCULO 35 DE LA LEY DE MEDICAMENTOS, DEBE COMUNICAR A LOS PRESCRIPTORES LO SIGUIENTE:

Indicaciones Terapéuticas:

Tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado y metastásico refractario al menos a un régimen de quimioterapia previo.

Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular.

Tratamiento de pacientes con carcinoma tiroideo diferenciado avanzado o metastásico refractario yodo radiactivo.

Posología aprobada:

Dosis:

Adultos: 400 mg o 2 tabletas de 200 mg cada 12 horas, vía oral.

Dosis máxima:

800 mg/día. Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

Dosis en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal:

No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con una insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se dispone de datos en pacientes que requieran diálisis. Se recomienda la monitorización del equilibrio de líquidos y electrolitos en pacientes con riesgo de insuficiencia renal.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0085-2025

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).

Edad avanzada (≥ 65 años).

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

Edad pediátrica (≤ 18 años):

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

Modo de uso:

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.

Advertencias:

Generales:

Este producto debe ser administrado bajo la supervisión médica especializada.

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.

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.

Se debe controlar la presión arterial regularmente y tratarse, en caso necesario. En caso de hipertensión grave o persistente, o crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe considerarse la interrupción permanente de sorafenib.

Aneurismas y disecciones arteriales:

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Se debe evaluar el uso de este producto en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

No aplicar vacunas de virus vivos durante el tratamiento, ya que existe predisposición a desarrollar la enfermedad generalizada con riesgo de infección grave.

Durante el tratamiento de sorafenib, se han informado disminuciones en la glucosa en la sangre, en algunos casos clínicamente sintomáticos y que requieren hospitalización debido a la pérdida de conciencia.

En caso de hipoglucemia sintomática se debe interrumpir sorafenib temporalmente. Se deben controlar los niveles de glucosa en la sangre en los pacientes diabéticos de forma habitual para evaluar si es necesario ajustar la dosis de un medicamento antidiabético.

Hemorragia:

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

Isquemia cardiaca y/o infarto

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con sorafenib (4,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%).

En el estudio 3, 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

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0085-2025

miocardio reciente fueron excluidos de estos ensayos. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de sorafenib en pacientes que desarrollan isquemia cardíaca y/o infarto.

Se ha demostrado que sorafenib prolonga el intervalo QT/QTc, lo que puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares.

En pacientes que tienen, o pueden presentar prolongación del QTc, como pacientes con síndrome del QT largo congénito, pacientes tratados con dosis acumulativas altas de antraciclina, pacientes que toman determinados antiarrítmicos u otros medicamentos que ocasionen prolongación del QT y los que tienen alteraciones electrolíticas como hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia, en estos pacientes se debe considerar la monitorización estricta y periódica con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento. Así mismo, a los pacientes que reciben sorafenib se les debe realizar evaluaciones frecuentes de la función cardiovascular.

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.

Insuficiencia hepática

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

Coadministración de warfarina:

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

Complicaciones de la cicatrización de heridas:

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de sorafenib en la curación de heridas. 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.

En pacientes 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. irinotecan) o UGT1A9. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel.

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

Se ha notificado una mortalidad más elevada en pacientes con carcinoma de células escamosas de pulmón tratados con sorafenib en combinación con quimioterapia basada en sales de platino. En pacientes tratados con sorafenib y quimioterapias basadas en sales de platino se observó una mayor incidencia de fallo respiratorio, hemorragias e infecciones.

Advertencias específicas para cada enfermedad Cáncer diferenciado de tiroides (CDT):

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

Se recomienda realizar evaluaciones repetidas del beneficio y el riesgo teniendo en cuenta la actividad antitumoral y la tolerabilidad.

Hemorragia en el CDT (Cáncer diferenciado de tiroides):

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

Hipocalcemia en el CDT (Cáncer diferenciado de tiroides):

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0085-2025

Cuando se use sorafenib en pacientes con CDT, se recomienda realizar una estrecha monitorización de las concentraciones sanguíneas de calcio. En los ensayos clínicos, la hipocalcemia fue más frecuente y grave en los pacientes con CDT, especialmente con antecedentes de hipoparatiroidismo, que en los pacientes con carcinoma de células renales o hepatocelular. La hipocalcemia grave debe corregirse para prevenir complicaciones como la prolongación del intervalo QT o las Torsades de pointes.

Supresión de la TSH en el CDT:

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 Cáncer Center), no fueron incluidos en el ensayo clínico fase III en carcinoma de células renales y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Embarazo:

No hay datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, inclusive malformaciones. En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que sorafenib provoque efectos perjudiciales en el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

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. Sorafenib puede tener efectos perjudiciales en el crecimiento y desarrollo del niño.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Fertilidad:

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

En pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$).

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Muy raras ($< 1/10.000$).

Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0085-2025

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Infección.

Frecuentes: Foliculitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Linfopenia.

Frecuentes: Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Poco frecuentes: Protrombina disminuida.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria), reacción anafiláctica.

Raras: Angioedema.

Trastornos endocrinos:

Frecuentes: Hipotiroidismo.

Poco frecuentes: Hipertiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuentes: Anorexia, hipofosfatemia.

Frecuentes: Hipocalcemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipoglucemia.

Poco frecuentes: Deshidratación.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: Depresión.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Neuropatía, sensorial periférica, disgeusia.

Poco frecuentes: Leucoencefalopatía posterior reversible*, encefalopatía**.

Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Acúfenos o tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva*, isquemia e infarto de miocardio*.

Raras: Prolongación QT.

Trastornos vasculares:

Muy frecuentes: Hemorragia (incluye hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*), hipertensión.

Frecuentes: Rubor.

Poco frecuentes: Crisis hipertensivas*.

Frecuencia desconocida: Aneurismas y disecciones arteriales.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Rinorrea, disfonía.

Poco frecuentes: Acontecimientos tipo enfermedad pulmonar intersticial* (neumonitis, neumonitis por radiación, síndrome de distrés respiratorio agudo, etc.).

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos estreñimiento.

Frecuentes: Estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia), dispepsia, disfagia, enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Poco frecuentes: Pancreatitis, gastritis, perforaciones gastrointestinales*.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuentes: Enzimas hepáticas aumentadas.

Poco frecuentes: Aumento de la bilirrubina e ictericia, colecistitis, colangitis.

Raras: Hepatitis inducida por fármacos*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: Piel seca, exantema, alopecia, reacción cutánea mano-pie***, eritema, prurito.

Frecuentes: Queratoacantoma/cáncer de células escamosas de la piel, dermatitis exfoliativa, acné, descamación de la piel, hiperqueratosis.

Poco frecuentes: Eccema, eritema multiforme.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0085-2025

Raras: Dermatitis por hipersensibilización a la radiación, síndrome de Stevens- Johnson, vasculitis leucocitoclástica, necrólisis epidérmica tóxica*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy frecuentes: Artralgia.

Frecuentes: Mialgia, espasmos musculares.

Raras: Rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Insuficiencia renal, proteinuria.

Raras: Síndrome nefrótico.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Disfunción eréctil, impotencia.

Poco frecuentes: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuentes: Fatiga, dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea), fiebre.

Frecuentes: Astenia, enfermedad tipo gripe, inflamación de las mucosas.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Pérdida de peso, aumento de la amilasa, aumento lipasa. Frecuentes: Aumento transitorio de transaminasas.

Poco frecuentes: Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre, anomalías en INR, anomalías en el nivel de protrombina.

* Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. Estas reacciones son poco frecuentes o de frecuencia inferior.

** Se han notificado casos en la post-comercialización.

*** La reacción cutánea mano-pie corresponde al síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso del producto al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" a través de la página web: https://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

Interacciones con otros medicamentos:

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.

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

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0085-2025

inhibidor ni un inductor de estas isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre sorafenib y los sustratos de estas enzimas.

Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9:

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

Estudios *in vitro* de la inducción del enzima CYP:

Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con sorafenib, indicando que es improbable que sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4.

Sustratos de P-gp *in vitro*:

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

Combinación con otros agentes antineoplásicos:

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

Paclitaxel/carboplatino: La administración de paclitaxel (225 mg/m²) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (< 400 mg dos veces al día), administrados con una interrupción de 3 días de la dosis de sorafenib (el día de la administración de paclitaxel/carboplatino y dos días antes), no produjo un efecto significativo en la farmacocinética de paclitaxel. La coadministración de paclitaxel (225 mg/m², una vez cada 3 semanas) y carboplatino (AUC=6) con sorafenib (400 mg dos veces al día, sin una interrupción de la dosis de sorafenib) resultó en un 47% de incremento en la exposición de sorafenib, un 29% de incremento en la exposición de paclitaxel y un 50% de incremento en la exposición de 6-OH paclitaxel. La farmacocinética del carboplatino no se vio afectada. Estos datos indican que no son necesarios ajustes de dosis cuando paclitaxel y carboplatino son coadministrados con sorafenib con una interrupción de 3 días de la dosis de sorafenib (dos días antes y el día de la administración de paclitaxel/carboplatino). El significado clínico de los incrementos de la exposición de sorafenib y paclitaxel, tras la coadministración con sorafenib sin una interrupción de dosis, es desconocida.

Capecitabina: La coadministración de capecitabina (750 - 1050 mg/m² dos veces al día; días 1 - 14 cada 21 días) y sorafenib (200 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.

Doxorrubicina/Irinotecan: El tratamiento concomitante con sorafenib dio lugar a un incremento del 21% en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67 - 120% del AUC de SN-38 y un incremento del 26 - 42% del AUC de irinotecan. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos, 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_{máx} de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel.

Combinación con otros agentes:

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

Sobredosis:

Signos y síntomas:

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.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0085-2025

Tratamiento:

En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de sorafenib e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario.

TEXTOS DE ESTUCHES Y ETIQUETAS:

Vía de administración: Oral.

Indicaciones y posología: A juicio del Facultativo.

Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el Prospecto Interno.

Contraindicaciones:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

RÉGIMEN DE VENTA Y CONDICIÓN DE DISPENSACIÓN: CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperaturas inferiores a 30 °C.

SISTEMA ENVASE CIERRE APROBADO PARA LA COMERCIALIZACIÓN:

Envase primario: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD (PEAD), COLOR BLANCO, OPACO, CON TORUNDA DE ALGODÓN, COLOR BLANCO, OPACO.

Cierre: SELLO DE ALUMINIO (ALU), COLOR PLATEADO, OPACO.

Sello de Seguridad: TAPA Y SUBTAPA A PRUEBA DE NIÑO, DE POLIPROPILENO (PP), COLOR BLANCO, OPACO.

Envase secundario: ESTUCHE DE CARTÓN.

PERIODO DE VALIDEZ:

Se le asigna al producto un período de validez comprobado de veinticuatro (24) meses, almacenado bajo las condiciones climáticas de Venezuela (30 °C ± 2 °C / 75 % ± 5 % HR), en el sistema envase cierre descrito.

PRESENTACIONES APROBADAS:

Venta al Público: Contentivo de 30, 60, 90 y 120 tabletas recubiertas.

Envase Hospitalario: (solo para venta hospitalaria) contentivo de 30, 60, 90 y 120 tabletas recubiertas.

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)



CCEF-RC-0085-2025

CONSIDERACIONES ADICIONALES

Igualmente, se le informa que dispone de quince (15) días hábiles, para solicitar a la INSTITUCIÓN, la reconsideración de las exigencias señaladas ANTERIORMENTE. Transcurrido dicho lapso queda usted en la obligación de cumplir con las condiciones de uso bajo las cuales fue aprobado el producto.

El incumplimiento de alguna de las condiciones de comercialización será sancionado con la CANCELACIÓN del Registro Sanitario del producto.

Fecha de emisión: 22 de abril de 2025



DRA. ESPERANZA BRICEÑO

Presidenta del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"
Según Decreto N° 4.687 de fecha 12 de mayo de 2022
Publicado en la Gaceta Oficial N° 42.375

230/303

Código de verificación #SREF-00050V0EF0E62024005777N32025#

Este certificado puede ser verificado en la dirección electrónica

www.inhrr.gob.ve/fichasfarma/formweb/buscar_medimento.php

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas-República Bolivariana de Venezuela, Cód. Postal 1041.

Teléfono: (058-02122191622). Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000101-1

A-PEGC-029/Modelo para Elaborar Certificados (Rev.0/Fecha:31/05/2024)