



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3244-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000241-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000241-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial REGORAFENIB TUTEUR y nombre/s genérico/s REGORAFENIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 15/08/2017 16:12:42, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 29/11/2017 16:23:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 29/11/2017 16:23:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 29/11/2017 16:23:49 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 09/03/2018 14:48:38 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000241-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.04.05 13:59:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea esta guía de REGORAFENIB TUTEUR® detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta guía, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que presenta es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es REGORAFENIB TUTEUR® y para qué se utiliza?

REGORAFENIB TUTEUR® contiene Regorafenib como principio activo. Se utiliza para tratar el cáncer al retrasar el crecimiento y la diseminación de las células cancerosas e interrumpir el suministro de sangre que hace que siga desarrollándose el tumor canceroso.

REGORAFENIB TUTEUR® se usa para tratar:

- el cáncer de colon, el cáncer rectal que se ha diseminado a otras partes del cuerpo en pacientes que han recibido otros tratamientos (quimioterapia basada en fluoropirimidina, una terapia contra el factor de crecimiento del endotelio vascular anti-VEGF y si presentan el gen RAS de tipo silvestre o no mutado, con una terapia contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico [anti-EGFR]).
- tumores del estroma gastrointestinal (TEG), un tipo de cáncer del estómago y los intestinos, en pacientes que tiene enfermedad localmente avanzada que no puede ser tratada con cirugía o que la enfermedad se ha diseminado a otras partes del cuerpo y han sido tratados previamente con otros medicamentos contra este cáncer (inhibidores de la tirosina quinasa).

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona **REGORAFENIB TUTEUR®** o porque le recetaron este medicamento, por favor consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar REGORAFENIB TUTEUR®?

No tome REGORAFENIB TUTEUR®:

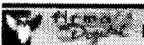
No existe ninguna afección por la cual no pueda tomar **REGORAFENIB TUTEUR®**.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar **REGORAFENIB TUTEUR®**.

Tenga especial cuidado con REGORAFENIB TUTEUR®

- Si tiene algún problema hepático, incluido el síndrome de Gilbert con signos tales como: coloración amarillenta de la piel y en lo blanco de los ojos, orina oscura, confusión y/o desorientación. El tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®** puede derivar en un riesgo más alto de problemas hepáticos. Antes del tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®** y durante éste, su





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

médico le realizará análisis de sangre para monitorear su función hepática. Si su función hepática se encuentra deteriorada gravemente, no debe tratarse con **REGORAFENIB TUTEUR®**, ya que no hay datos sobre el uso de **REGORAFENIB TUTEUR®** en pacientes con deterioro grave de la función hepática.

- **Si usted tiene una infección** con signos tales como fiebre alta, tos severa con o sin un incremento en la producción de moco (esputo), dolor de garganta severo, insuficiencia respiratoria, ardor/dolor al orinar, secreción vaginal inusual o irritación, enrojecimiento, hinchazón y/o dolor en cualquier parte del cuerpo. Su doctor puede suspender temporalmente su tratamiento.
- **Si tuvo o tiene problemas de sangrado** y si está tomando warfarina, femprocoumona o algún otro medicamento que haga que la sangre sea menos espesa para prevenir coágulos de sangre. El tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®** puede derivar en un riesgo más alto sangrado. Antes de comenzar con **REGORAFENIB TUTEUR®**, su médico podría realizarle análisis de sangre. **REGORAFENIB TUTEUR®** puede ocasionar sangrado grave en el sistema digestivo como estómago, garganta, recto o intestino, o en los pulmones, riñones, boca, vagina y/o cerebro. Obtenga ayuda médica de inmediato, si tiene los siguientes síntomas: tiene sangre en las heces o heces negras, sangre en la orina, dolor de estómago, tose o vomita sangre.
- **Si tiene problemas estomacales o intestinales severos**, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®**. Busque ayuda médica de inmediato, si tiene los siguientes síntomas: dolor estomacal o intestinal severo o dolor de estómago o intestinal que no cede, vómitos con sangre, heces rojas o negras.
- **Si tiene dolor torácico o problemas cardíacos**. Antes de comenzar con **REGORAFENIB TUTEUR®** y durante el tratamiento, su médico verificará que tan bien funciona su corazón. Busque ayuda médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas, ya que puede ser signos de un ataque cardíaco o menor flujo sanguíneo al corazón: molestia o dolor de pecho que pueda extenderse del pecho a los hombros, los brazos, la espalda, el cuello, los dientes, las mandíbulas o el estómago y que pueden ir y venir; falta de aliento, aparición repentina de sudoración con frío, piel húmeda, sensación de mareos o de desmayo.
- **Si desarrolla una cefalea grave y persistente, alteraciones visuales, mareos o estado mental alterado** (tal como confusión, pérdida de memoria o desorientación), esto puede asociarse con aumento de la presión arterial, comuníquese con su médico inmediatamente.
- **Si tiene presión arterial**. **REGORAFENIB TUTEUR®** puede aumentar la presión arterial, y su médico controlará su presión arterial antes y durante el tratamiento, y podría administrarle algún medicamento para tratar la presión arterial alta.
- **Si ha tenido recientemente o tendrá un procedimiento quirúrgico**. **REGORAFENIB TUTEUR®** puede afectar el modo que cicatrizan sus heridas y podría tener que ser interrumpido temporalmente antes de la cirugía y hasta que su herida cicatrice.
- **Si experimenta problemas en la piel**. **REGORAFENIB TUTEUR®** puede causar enrojecimiento, dolor, hinchazón o ampollas en las palmas de las manos o las plantas de los pies o engrosamiento de la capa externa de la piel. Si advierte algún cambio, asegúrese de comunicarse con su médico. Para controlar sus síntomas, su médico puede recomendarle el uso de cremas y/o el uso de almohadillas para el calzado y guantes. Si presenta este efecto secundario, es posible que su médico cambie su dosis o detenga su tratamiento hasta que mejore su afección.

Antes de utilizar **REGORAFENIB TUTEUR®**, informe a su médico si alguna de estas afecciones se aplica a usted. Puede necesitar tratamiento al respecto y pueden realizarle análisis adicionales (ver ítem 4).

Otros medicamentos y REGORAFENIB TUTEUR®



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta o incluso medicamentos de venta libre como vitaminas, suplementos alimenticios o hierbas medicinales.

Algunos medicamentos podrían afectar el modo en que actúa **REGORAFENIB TUTEUR®** o **REGORAFENIB TUTEUR®** podría afectar como actúan otros medicamentos y podría causar efectos secundarios graves. En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol (utilizados para tratar infecciones fúngicas).
- Rifampicina, claritromicina, telitromicina, neomicina y otros antibióticos (utilizados para tratar infecciones bacterianas).
- Fenitoína, carbamazepina o fenobarbital (utilizados para tratar convulsiones).
- Metotrexate (utilizado para tratar el cáncer, psoriasis o enfermedades autoinmunes).
- Rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina (utilizados para tratar el colesterol elevado).
- Warfarina o femprocoumona (utilizados para hacer que la sangre sea menos espesa).
- Hierba de San Juan (para tratamiento a base de hierbas de la depresión).

Administración de REGORAFENIB TUTEUR® con alimentos y bebidas

Evite beber jugo de pomelo mientras tome **REGORAFENIB TUTEUR®**. Puede afectar la forma de actuar **REGORAFENIB TUTEUR®**.

Embarazo, lactancia, fertilidad

Embarazo y fertilidad

Informe a su médico si cree que está embarazada, podría estar embarazada o planea quedar embarazada, ya que **REGORAFENIB TUTEUR®** no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea necesario. Su médico analizará con usted el riesgo potencial de tomar **REGORAFENIB TUTEUR®** durante el embarazo.

Evite quedar embarazada mientras este en tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®**, ya que este medicamento puede dañar al feto.

Tanto las mujeres en edad fértil como hombres, deben utilizar algún anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos ocho semanas después de haber completado el tratamiento.

REGORAFENIB TUTEUR® podría reducir la fertilidad tanto en los hombres como en las mujeres. Pídale consejo a su médico antes de tomar **REGORAFENIB TUTEUR®**.

Lactancia

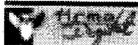
No debe amamantar a su bebe durante el tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®**, dado que este medicamento puede interferir en el crecimiento y el desarrollo de su bebe. Informe a su médico si está amamantando o si planea amamantar.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han realizado estudios sobre los efectos de **REGORAFENIB TUTEUR®** en la capacidad de conducir vehículos o usar maquinaria.

REGORAFENIB TUTEUR® contiene lactosa

Los comprimidos de **REGORAFENIB TUTEUR®** contienen pequeñas cantidades de un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consúltelo antes de utilizar **REGORAFENIB TUTEUR®**.





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

3. ¿Cómo tomar REGORAFENIB TUTEUR®?

Tome siempre **REGORAFENIB TUTEUR®** exactamente como le indicó su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

La dosis diaria recomendada en adultos es de 4 comprimidos de **REGORAFENIB TUTEUR®** de 40 mg (160 mg de Regorafenib) por día. Su médico puede cambiar la dosis. Tome la dosis de **REGORAFENIB TUTEUR®** que su médico le recete.

Su médico generalmente le pedirá que tome **REGORAFENIB TUTEUR®** durante 3 semanas y luego tendrá que dejar de tomarlo durante 1 semana. Esto es 1 ciclo de tratamiento.

Tome **REGORAFENIB TUTEUR®** a la misma hora todos los días.

Trague los comprimidos enteros con agua después de una comida ligera (baja en grasas).

No debe tomar **REGORAFENIB TUTEUR®** junto con jugo de pomelo.

Su médico podría necesitar disminuir la dosis o podría pedirle que interrumpa o suspenda el tratamiento en forma permanente, si es necesario. Generalmente continuara tomando **REGORAFENIB TUTEUR®** mientras se beneficie y no presente efectos secundarios inaceptables.

REGORAFENIB TUTEUR® es eliminado principalmente por el hígado. No se necesita un ajuste de la dosis si tiene un deterioro leve o moderado de la función hepática. Si tiene una función hepática leve o moderadamente deteriorada, su médico debe vigilarlo atentamente mientras recibe tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®**. Si su función hepática está gravemente deteriorada, no deben tratarlo con **REGORAFENIB TUTEUR®**, ya que no hay datos sobre el uso de **REGORAFENIB TUTEUR®** en pacientes con deterioro grave de la función hepática.

No se necesita un ajuste de la dosis si tiene un deterioro leve, moderado o severo de la función renal.

Si toma más REGORAFENIB TUTEUR® de lo que debería

Informe al médico de inmediato si ha tomado más de la dosis recetada. Tal vez necesite atención médica y su médico podría pedirle que deje de tomar **REGORAFENIB TUTEUR®**.

Tomar demasiado **REGORAFENIB TUTEUR®** podría hacer que algunos efectos secundarios sean más graves, en especial:

- Reacciones en la piel (erupción, ampollas, enrojecimiento, dolor, inflamación, picazón o descamación de la piel).
- Disfonía (cambios en la voz o ronquera).
- Diarrea
- Inflamación de la mucosa (llagas en la boca).
- Boca seca.
- Disminución del apetito.
- Hipertensión (presión arterial alta).
- Fatiga (cansancio excesivo).

Si olvida tomar REGORAFENIB TUTEUR®

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde ese día. No tomes dos dosis de **REGORAFENIB TUTEUR®** el mismo día para compensar la dosis olvidada el día anterior. Informe al médico si olvida alguna dosis.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de REGORAFENIB TUTEUR®?

Al igual que todos los medicamentos, **REGORAFENIB TUTEUR®** puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presenten. Este medicamento también podría afectar los resultados de algunos análisis de sangre.



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Los efectos secundarios más graves, en los que se ha observado un resultado fatal son:

- Lesión hepática grave, sangrado y perforación e infección gastrointestinal.

Informe al médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

Problemas hepáticos:

El tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®** puede generar un mayor riesgo de problemas hepáticos graves.

Solicite ayuda médica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

- Coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos.
- Orina oscura.
- Náuseas y vómitos.
- Confusión y/o desorientación.

Estos pueden ser signos de una lesión hepática grave.

Infección:

El tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®** puede conducir a un alto riesgo de infecciones especialmente en vías urinarias, nariz, garganta y pulmones. El tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®** también puede ocasionar un alto riesgo de infecciones micóticas en la membrana mucosa, en la piel o en el cuerpo. Busque ayuda médica de inmediato si usted presenta los siguientes síntomas:

- Fiebre alta.
- Tos severa con o sin un incremento en la producción de moco-esputo.
- Dolor severo en la garganta.
- Dificultad para respirar.
- Ardor/dolor al orinar.
- Secreción o irritación vaginal inusual.
- Enrojecimiento, hinchazón y/o dolor en cualquier parte del cuerpo.

Estos pueden ser signos de una infección.

Sangrado:

REGORAFENIB TUTEUR® puede causar sangrado grave en el sistema digestivo, por ejemplo, en el estómago, la garganta, el recto o el intestino, o en los pulmones, los riñones, la boca, la vagina y/o el cerebro. Solicita ayuda médica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

- Sangre en las heces o heces negras.
- Sangre en la orina.
- Dolor de estómago.
- Tos / vómitos con sangre.
- Sangrado menstrual más abundante que el habitual.
- Sangrado vaginal inusual.
- Hemorragias nasales frecuentes.

Estos pueden ser signos de sangrado.

Perforación o fístula gastrointestinal (problemas estomacales e intestinales graves):

Solicite ayuda médica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

- Dolor de estómago (abdominal) grave o dolor de estómago que no desaparece.
- Vómitos con sangre.
- Heces rojas o negras.

Estos pueden ser signos de perforación gastrointestinal o fístula (problemas estomacales o intestinales graves).



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Los siguientes son efectos secundarios de **REGORAFENIB TUTEUR®** indicados por frecuencia

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Infección.
- Trombocitopenia (reducción en la cantidad de plaquetas sanguíneas, caracterizada por la formación de moretones o sangrado con facilidad).
- Anemia (reducción en la cantidad de glóbulos rojos).
- Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos.
- Sangrado.
- Hipertensión (presión arterial alta).
- Disfonía (cambios en la voz o ronquera).
- Diarrea.
- Estomatitis y/o inflamación de la mucosa (boca seca o dolorosa, lengua dolorosa, llagas en la boca).
- Vómitos.
- Nauseas.
- Hiperbilirrubinemia (niveles altos en la sangre de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado).
- Reacción cutánea de manos y pies (enrojecimiento, dolor, ampollas e inflamación de las palmas de las manos o plantas de los pies, engrosamiento de la capa externa de la piel).
- Erupción de la piel.
- Astenia/fatiga (debilidad, falta de fuerza y energía, cansancio excesivo y somnolencia inusual).
- Dolor.
- Fiebre.
- Pérdida de peso.

Efectos secundarios muy frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre o de orina:

- Incremento en las transaminasas (cambios en las enzimas producidas por el hígado).

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Cefalea.
- Temblores.
- Trastornos del gusto.
- Boca seca.
- Reflujo gastroesofágico (acidez).
- Gastroenteritis (infección o irritación del estómago e intestino).
- Alopecia (pérdida de cabello).
- Piel seca.
- Erupción exfoliativa (erupción con descamación o desprendimiento de la piel).
- Rigidez musculoesquelética (rigidez de los músculos o las articulaciones).

Efectos secundarios frecuentes que podrían aparecer en los análisis de sangre u orina:

- Leucopenia (reducción en la cantidad de glóbulos blancos).
- Hipotiroidismo (disminución de la actividad de la glándula tiroidea).
- Hipocalcemia, hipofosfatemia, hipopotasemia, hiponatremia e hipomagnesemia (niveles bajos de potasio, fosfato, calcio, sodio o magnesio en la sangre).
- Hiperuricemia (nivel alto de ácido úrico en la sangre).
- Proteinuria (proteínas en la orina).



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

- Aumento en la amilasa y la lipasa (niveles altos de determinadas enzimas que intervienen en la digestión).
- Índice Internacional Normalizado anormal (afección de la coagulación de la sangre).

Efectos secundarios poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas).
- Infarto e isquemia de miocardio (ataque cardíaco, dolor torácico).
- Crisis hipertensiva (presión arterial muy elevada que causa dolor de cabeza, confusión, visión borrosa, náuseas, vómitos y crisis convulsivas).
- Perforación gastrointestinal y fístula (problemas estomacales graves caracterizados por heces fecales frecuentes o sueltas, deshidratación, dolores fuertes en el estómago, fiebre, escalofríos, náuseas o vómitos).
- Pancreatitis (inflamación del páncreas caracterizada por la presencia de dolor en el área del estómago, náuseas, vómito y fiebre)
- Pancreatitis (inflamación del páncreas caracterizada por la presencia de dolor en el área del estómago, náuseas, vómitos y fiebre).
- Lesión hepática grave (los signos son coloración amarillenta de la piel y en el blanco de los ojos, orina oscura, cansancio excesivo y somnolencia inusual, náuseas o vómitos o pérdida del apetito, confusión y/o desorientación, aparición de moretones con facilidad y/o dolor en el lado derecho del abdomen).
- Trastorno de las uñas (cambios en las uñas como, por ejemplo, estrías y/o uñas quebradizas).
- Eritema multiforme (erupciones cutáneas múltiples).

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Queratoacantoma/carcinoma de células escamosas de la piel (determinado cáncer de piel).
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) (los signos son dolor de cabeza severo y persistente, alteraciones visuales, convulsiones o alteración del estado mental como confusión, pérdida de memoria o desorientación que a menudo se asocia con un aumento de la presión arterial).
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (reacciones graves de la piel y/o membranas mucosas que pueden incluir ampollas dolorosas y fiebre, incluido desprendimiento extensivo de la piel).

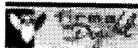
Si tiene alguno de los efectos secundarios, consulte con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no se haya mencionado en esta guía.

5. Sobredosificación con REGORAFENIB TUTEUR®

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia a dosis altas fueron eventos dermatológicos, disfonía, diarrea, inflamación de la mucosa, boca seca, apetito disminuido, hipertensión y fatiga.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de **REGORAFENIB TUTEUR®**. En caso de que se sospeche una sobredosis, debe interrumpirse inmediatamente **REGORAFENIB TUTEUR®**, un profesional médico debe implementar el mejor cuidado de apoyo y el paciente debe quedar en observación hasta su estabilización clínica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de REGORAFENIB TUTEUR®

Conservar a temperatura menor a 25°C en su envase original para proteger de la humedad.
Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.
Mantener el frasco cerrado herméticamente después de abrirlo por primera vez.
Una vez abierto el medicamento se mantiene estable durante 7 semanas. Después de ese momento el producto debe descartarse.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche.

7. Información adicional de REGORAFENIB TUTEUR®

Composición de REGORAFENIB TUTEUR®:

El principio activo es Regorafenib. Cada comprimido recubierto contiene 40 mg de Regorafenib. Los demás componentes son lactosa monohidrato, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, opadry II beige (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo).

Presentación de REGORAFENIB TUTEUR®: Envases conteniendo 28 y 84 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.aro llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente
Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.

Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551

O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, o en E. de las Carreras N° 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires o en Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

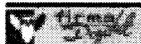


firma
Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **REGORAFENIB TUTEUR®** contiene: Regorafenib 40 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de sodio coloidal, estearato de magnesio, opadry II beige (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, inhibidor de proteínas quinasas.
Código ATC: L01XE21.

INDICACIONES

REGORAFENIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer Colorrectal metastásico (CCRm) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, y anti-VEGF, y si presentan el gen RAS de tipo silvestre, terapia con anti-EGFR.

REGORAFENIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento de pacientes con Tumor del Estroma Gastrointestinal (TEG) localmente avanzado no resecable o metastásico, que han sido tratados previamente con imatinib y sunitib.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Regorafenib es un agente oral de desactivación tumoral que bloquea de manera potente múltiples proteínas quinasas, incluidas las quinasas que intervienen en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), en la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metástasis (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e inmunidad tumoral (CSF1R). En particular, Regorafenib inhibe la molécula KIT mutada, la principal inductora de oncogénesis en los tumores estromales gastrointestinales, y bloquea así la proliferación de células tumorales. En estudios preclínicos, Regorafenib ha demostrado una potente actividad antitumoral en un amplio espectro de modelos tumorales, incluidos modelos de tumores colorrectales, estromales gastrointestinales, que probablemente sea mediada por su efecto antiangiogénico y antiproliferativo. Además, Regorafenib redujo los niveles de macrófagos asociados al tumor y ha mostrado efectos antimetastásicos *in vivo*. Los metabolitos humanos mayores (M-2 y M-5) mostraron eficacias similares en comparación con Regorafenib, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer Colorrectal metastásico (CCRm)

La eficacia clínica y la seguridad de Regorafenib se han evaluado en un estudio Fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 1), en pacientes con Cáncer Colorrectal metastásico que han tenido progresión tras el fracaso de la terapia estándar.



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

El criterio de valoración principal de eficacia fue la Supervivencia Global (SG). Los criterios de valoración secundarios fueron Supervivencia Libre de Progresión (SLP), tasa de respuesta tumoral objetiva y tasa de control de la enfermedad.

En total, se aleatorizaron 760 pacientes en una proporción de 2:1 para recibir 160 mg de Regorafenib (4 comprimidos de 40 mg cada uno) por vía oral, una vez por día (N=505) más el Mejor Cuidado de Apoyo (MCA) o placebo equivalente (N=255) más el MCA durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia. La dosis diaria media de Regorafenib recibida fue de 147 mg.

Los pacientes continuaron con la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad fue inaceptable. Se realizó un análisis provisorio planificado previamente de eficacia cuando se habían producido 432 muertes. Se abrió el ciego del estudio después de que este análisis provisorio planificado de la SG hubo traspuesto el límite de eficacia especificado previamente y mostrado evidencia de una prolongación de la supervivencia con Regorafenib más el MCA en comparación con el placebo más el MCA.

De los 760 pacientes aleatorizados, la mediana de edades fue de 61 años, el 61% eran hombres, el 78% eran caucásicos y todos los pacientes tenían un estado de actividad según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ó 1. El sitio principal de la enfermedad era el colon (65%), el recto (29%) o ambos (6%). Se informó una mutación del gen KRAS en el 57% de los pacientes en el momento de su ingreso en el estudio.

La mayoría de los pacientes (52%) recibieron 3 o menos líneas de tratamiento previas para la enfermedad metastásica. Las terapias incluyeron tratamiento con quimioterapia basada en fluoropirimidina, una terapia contra el VEGF y, si el paciente presentaba el gen KRAS de tipo silvestre, una terapia contra el EGFR.

La adición de Regorafenib al MCA tuvo como resultado una supervivencia significativamente más larga en comparación con el placebo más el MCA con un valor-p de 0,005178 de la prueba de log rango estratificada, con un índice de riesgos (HR) de 0,744 [IC del 95%: 0,636, 0,942] y una mediana de SG de 6,4 meses en comparación con 5 meses. (ver **Tabla 1** y **Figura 1**). La SLP fue significativamente más larga en los pacientes que recibieron Regorafenib más MCA (HR: 0,494; $p < 0,000001$, ver **Tabla 1** y **Figura 2**).

El beneficio con respecto a la SG y la SLP fue coherente, independientemente de la edad, la condición del paciente con respecto a la mutación del gen KRAS y la cantidad de líneas de tratamiento previas. La tasa de respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) fue del 1% y el 0,4% para Regorafenib y pacientes tratados con placebo, respectivamente ($p=0,188432$, unilateral). La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alta en pacientes tratados con Regorafenib (41,0% en comparación con 14,9%, $p < 0,000001$, unilateral).

En un segundo estudio Fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 2), se evaluó la eficacia y seguridad de Regorafenib en 204 pacientes asiáticos previamente tratados (> 90% de Asia Oriental) con Cáncer Colorrectal metastático que han progresado luego de no responder a la quimioterapia basada en fluoropirimidina. También se trató previamente a 122 pacientes en el Estudio 2 con agentes dirigidos a VEGF o EGFR.

El criterio de valoración principal de eficacia fue la SG. La adición de Regorafenib al MCA tuvo como resultado una supervivencia significativamente más larga en comparación con el placebo más el MCA con un índice de riesgos de 0,550 ($p=0,000159$ prueba de rangos logarítmicos estratificados) y una mediana de SG de 8,8 meses frente a 6,3 meses [IC del 95%: 0,395, 0,765]. La SLP también fue significativamente más larga en pacientes que recibieron Regorafenib más el MCA (índice de riesgos: 0,311, $p < 0,000001$).



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
 Comprimidos recubiertos

El perfil de seguridad de Regorafenib más el MCA en el Estudio 2 fue congruente con el perfil de seguridad observado en el Estudio 1.

Un tercer estudio, prospectivo, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, Fase III B (Estudio 3) se llevó a cabo en pacientes con Cáncer Colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado tras el tratamiento con las terapias estándar para confirmar la seguridad de Regorafenib en una gran cohorte de pacientes (n=2872).

Los criterios de inclusión fueron los mismos que para el Estudio 1. El perfil de seguridad de Regorafenib en el Estudio 3 fue consistente con el perfil de seguridad observado en los Estudios 1 y 2.

La mediana de la SLP, evaluada por los investigadores, fue de 2,7 meses (IC del 95% 2,6,2,7) lo que fue comparable a la eficacia observada en los estudios previos Fase III.

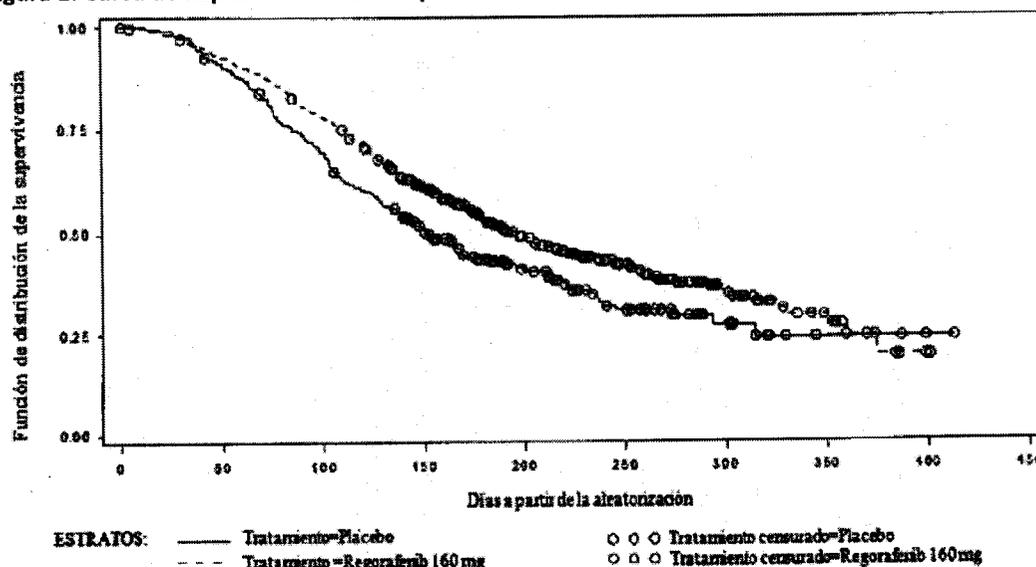
Tabla 1: Resultados de eficacia del Estudio 1

Parámetro de eficacia	Hazard ratio* (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)	Mediana (IC del 95%)	
			Regorafenib más MCA** (N=505)	Placebo más MCA (N=255)
Supervivencia global	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 meses (5,9; 7,3)	5,0 meses (4,4; 5,8)
Supervivencia libre de progresión**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 meses (1,9; 2,1)	1,7 meses (1,7; 1,7)

* Índice de riesgos < 1 favorece a Regorafenib

** MCA: Mejor cuidado de apoyo

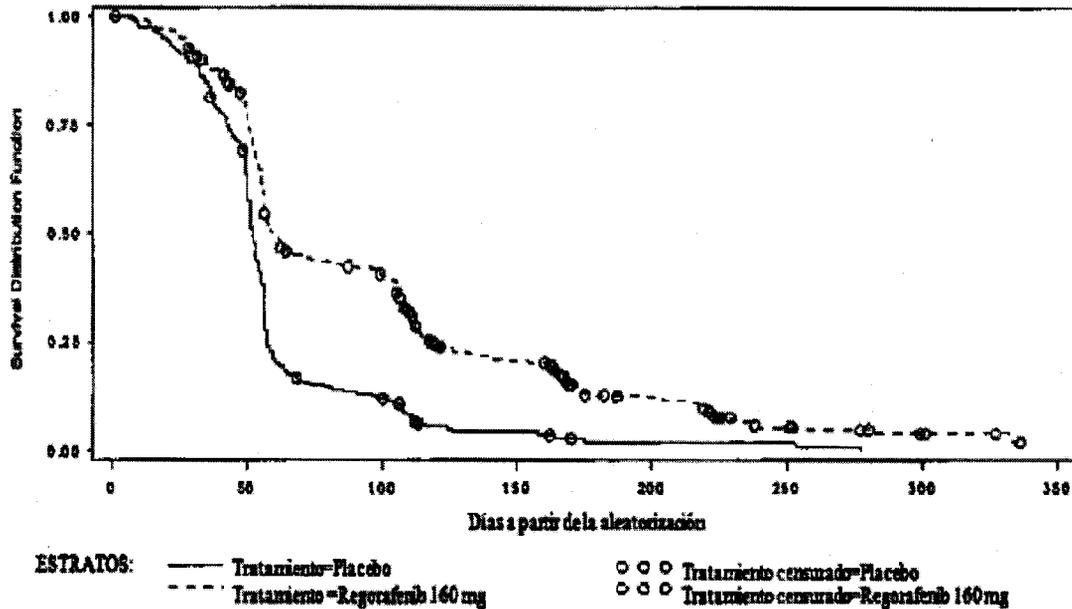
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión



Tumores Estromales Gastrointestinales (TEG)

La eficacia clínica y la seguridad clínicas de Regorafenib han sido evaluadas en un estudio Fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con Tumores del Estroma Gastrointestinal (TEG) previamente tratados con 2 inhibidores de tirosina quinasa (imatinib y sunitinib).

El análisis del criterio de valoración de eficacia primario de SLP se realizó tras 144 eventos de SLP (evaluación a ciego central). También se evaluaron los criterios de valoración secundarios, incluidos el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) y la SG (análisis provisional).

En total, se aleatorizaron 199 pacientes con TEG en una proporción de 2:1 para recibir 160 mg de Regorafenib más el mejor cuidado de apoyo (MCA; N=133) una vez al día por vía oral o placebo equivalente más MCA (N=66) durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia. La dosis diaria media de Regorafenib recibida fue de 140 mg.

Los pacientes continuaron con la terapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad fue inaceptable. A los pacientes que recibían placebo y que presentaron progresión de la enfermedad se les ofreció Regorafenib en forma abierta (opción de cruzamiento). A los pacientes que recibían Regorafenib que presentaron progresión de la enfermedad y quienes, según la opinión del investigador, el tratamiento con Regorafenib estaba brindando un beneficio clínico, se les ofreció la oportunidad de continuar con Regorafenib en forma abierta.

De los 199 pacientes aleatorizados, la edad media fue de 58 años, el 64% eran varones, el 68% eran caucásicos y todos los pacientes tenían un estado de actividad según ECOG de 0 ó 1 al inicio. La mediana de tiempo general desde la progresión o la recaída más reciente hasta la aleatorización fue de 6 semanas.

Regorafenib más MCA tuvieron como resultado una SLP significativamente más prolongada en comparación con placebo más MCA con un índice de riesgos de 0,268 [IC del 95%: 0,185; 0,388] y



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
 Comprimidos recubiertos

una SLP media de 4,8 meses en comparación con 0,9 meses ($p < 0,000001$). Se redujo el riesgo relativo de progresión de la enfermedad o muerte en aproximadamente 73,2% en los pacientes tratados con Regorafenib en comparación con pacientes tratados con placebo (ver **Tabla 2**, **Figura 3**). El aumento de la SLP fue congruente independientemente de la edad, el sexo, la región geográfica, las líneas previas de tratamiento y el estado de actividad según el ECOG.

El TTP fue significativamente más prolongado en los pacientes que recibieron Regorafenib más el MCA que en los pacientes que recibieron placebo más MCA, con un índice de riesgos de 0,248 [IC 95%: 0,170; 0,364] y TTP medio de 5,4 meses en comparación con 0,9 meses ($p < 0,000001$) (ver **Tabla 2**).

El HR del análisis de la SG indicó una tendencia hacia un efecto positivo del tratamiento (HR= 0,772 [IC del 95%: 0,423, 1,408]; $p = 0,199$; la SG media no se alcanzó en ningún grupo); a pesar del cruzamiento después de la progresión del 85% de los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo placebo (ver **Tabla 2** y **Figura 4**).

Tabla 2: Resultados de eficacia del Estudio 4

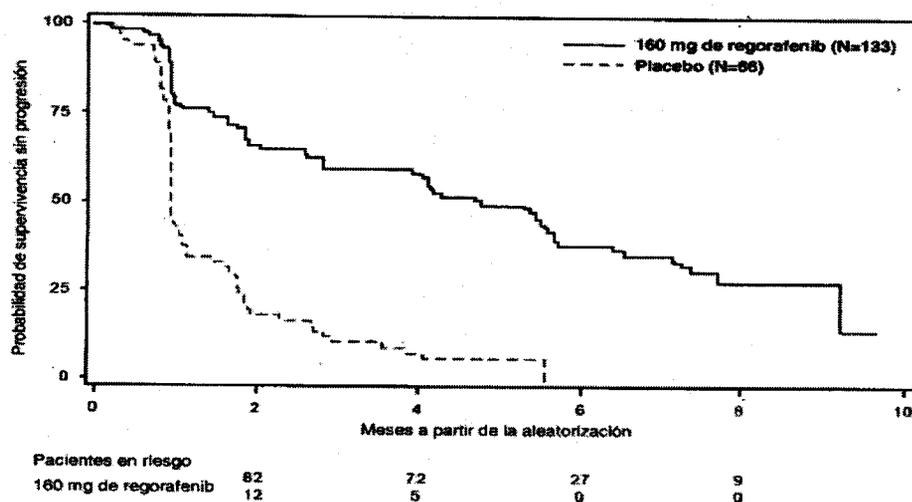
Parámetro de eficacia	Índice de Riesgos* (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)	Mediana (IC del 95%)	
			Regorafenib más MCA** (N=133)	Placebo más MCA** (N=66)
Supervivencia libre de progresión	0,268 (0,185; 0,388)	< 0,000001	4,8 meses (4,0; 5,7)	0,9 meses (0,9; 1,1)
Tiempo transcurrido hasta la progresión	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 meses (4,1; 5,7)	0,9 meses (0,9; 1,1)
Supervivencia global	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NA***	NA***

* Índice de riesgos < 1 favorece a Regorafenib

** Mejor cuidado de apoyo

*** NA: No alcanzada

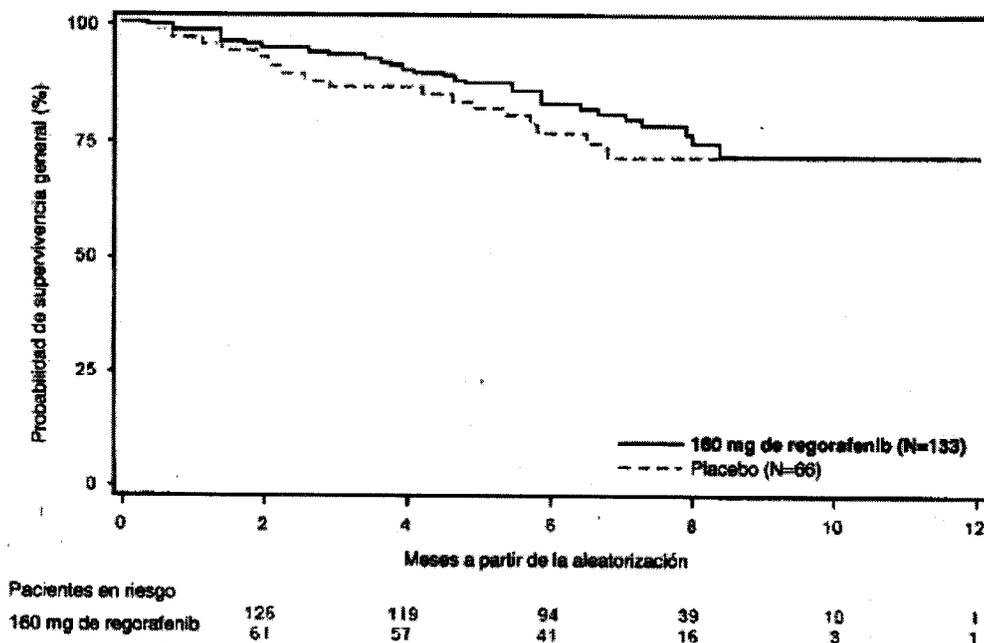
Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia libre de progresión





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global



Además, 56 pacientes tratados con placebo más MCA recibieron Regorafenib en forma abierta después del cruzamiento posterior a la progresión de la enfermedad y un total de 41 pacientes tratados con Regorafenib más MCA continuaron el tratamiento con Regorafenib después de la progresión de la enfermedad. La mediana de la SLP secundaria (según la evaluación del investigador) fue de 5,0 y 4,5 meses, respectivamente.

FARMACOCINÉTICA

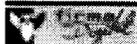
Absorción

Regorafenib alcanza los niveles plasmáticos máximas medias de aproximadamente 2,5 mg/l en alrededor de 3 a 4 horas después de una única dosis oral de 160 mg de Regorafenib administrado en forma de 4 comprimidos, cada uno de los cuales contiene 40 mg. La biodisponibilidad relativa media de los comprimidos, en comparación con una solución oral es entre 69% y 83%.

Las concentraciones de Regorafenib y sus metabolitos mayores M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil), fueron las más altas cuando se administraron después de un desayuno con bajo contenido graso (liviano), en comparación con un desayuno con alto contenido graso o con el estado de ayuno. La exposición a Regorafenib aumentó un 48% cuando se administró con un desayuno de alto contenido graso; y un 36% cuando se administró con un desayuno de bajo contenido graso, en comparación con el ayuno. La exposición a los metabolitos M-2 y M-5 son más altas cuando se administra Regorafenib con un desayuno con bajo contenido graso en comparación con el estado de ayuno y más bajas cuando se administra con una comida de alto contenido graso en comparación con el estado de ayuno.

Distribución

Los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo para Regorafenib, así como para los metabolitos mayores circulantes, mostraron picos múltiples durante el intervalo de





REGORAFENIB TUTEUR®

REGORAFENIB 40 mg

Comprimidos recubiertos

dosificación de 24 horas, que se atribuyen a la circulación enterohepática. Regorafenib tiene una alta unión (99,5%) a las proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo

Regorafenib se metaboliza principalmente en el hígado por metabolismo oxidativo mediado por el CYP3A4, así como por glucuronidación mediada por la UGT1A9. En el plasma, se han identificado dos metabolitos mayores y seis metabolitos menores de Regorafenib. Los metabolitos circulantes principales de Regorafenib en el plasma humano son M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil), que son farmacológicamente activos y tienen concentraciones similares a las de Regorafenib en estado estable. La unión a las proteínas de M-2 y de M-5 es más alta (99,8% y 99,95%, respectivamente) que la de Regorafenib (99,5%).

Los metabolitos primarios pueden ser reducidos o hidrolizados en el aparato gastrointestinal por la flora microbiana, lo que permite la reabsorción del medicamento y de los metabolitos no conjugados (circulación enterohepática). La administración concomitante de una dosis única de Regorafenib luego del tratamiento previo con neomicina (un agente antimicrobiano de baja absorción que erradica la microflora gastrointestinal) no tuvo un efecto importante en la exposición de Regorafenib. Hubo una disminución en la exposición de M-2 y M-5 de 76% y 86%, respectivamente.

Eliminación

Después de la administración oral, la vida media de eliminación promedio para Regorafenib y su metabolito M-2 en plasma oscila entre 20 y 30 horas en diferentes estudios. La vida media de eliminación promedio para el metabolito M-5 es de aproximadamente 60 horas (oscila entre 40 y 100 horas).

Se recuperó aproximadamente el 90% de la dosis radiactiva en el término de 12 días después de la administración, con alrededor del 71% de la dosis excretada en heces (47% en forma de compuesto original, 24% en forma de metabolitos) y alrededor del 19% de la dosis excretada en orina como glucuronidos. La excreción urinaria de glucurónicos disminuyó por debajo del 10% en condiciones de estado estable. El compuesto original encontrado en las heces podría provenir de la descomposición intestinal de los metabolitos conjugados, así como del medicamento no absorbido.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistemática de Regorafenib en estado estable aumenta en forma proporcional a la dosis de hasta 60 mg y en forma menos proporcional a dosis mayores de 60 mg. La acumulación de Regorafenib en estado estable produce un aumento de aproximadamente 2 veces en las concentraciones plasmáticas, lo que es coherente con la semivida de eliminación y la frecuencia de dosificación. En estado estable, Regorafenib alcanza los niveles plasmáticos máximos medios de aproximadamente 3,9 mg/l (8,1 micromolar) después de la administración oral de 160 mg de Regorafenib, y la relación de pico a valle de las concentraciones plasmáticas es inferior a 2.

Ambos metabolitos, M-2 y M-5, muestran una acumulación no lineal. Si bien las concentraciones plasmáticas de M-2 y M-5 después de una dosis única de Regorafenib son muchas más bajas que aquellas del compuesto original, las concentraciones plasmáticas en estado estable de M-2 y M-5 son comparables a las de Regorafenib.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La exposición de Regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 es similar en pacientes con disfunción hepática leve (A de Child-Pugh) y en pacientes con función hepática normal.

Los datos limitados en pacientes con disfunción hepática moderada (B de Child-Pugh) indican una exposición similar, en comparación con pacientes con función hepática normal después de una



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

dosis única de 100 mg de Regorafenib. No se ha estudiado la farmacocinética de Regorafenib en pacientes con disfunción hepática grave (C de Child-Pugh).

Insuficiencia renal

Los datos clínicos disponibles y el modelo farmacocinético basado en la fisiología indican una exposición en estado estable similar de Regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, en comparación con pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. Sin embargo, el modelo de farmacocinética basado en fisiología no predice ningún cambio relevante en la exposición en estos pacientes.

Electrofisiología cardíaca/prolongación del intervalo QT

No se observaron efectos de prolongación del intervalo QTc después de la administración de 160 mg de Regorafenib en estado estable, en un estudio especializado del intervalo QT en pacientes con cáncer de ambos sexos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Régimen de dosificación

La dosis recomendada es de 160 mg de Regorafenib (4 comprimidos de **REGORAFENIB TUTEUR®** cada uno con 40 mg de Regorafenib), tomado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas.

REGORAFENIB TUTEUR® debe tomarse a la misma hora cada día después de una comida liviana (ver **FARMACOCINÉTICA**). Los comprimidos deben deglutirse enteros. Si se omite una dosis de **REGORAFENIB TUTEUR®**, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable (ver **ADVERTENCIAS**).

Modificación de la dosis

Es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160 mg.

Para modificaciones de la dosis y medidas de control en caso de una reacción cutánea de manos y pies (HFSR, por sus siglas en inglés)/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar consulte la **Tabla 3**.

Tabla 3: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas para la HFSR

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
Grado 1	Cualquiera	Mantener el nivel de la dosis e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo para un alivio sintomático.
Grado 2	1ra aparición	Disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido) e, inmediatamente, implementar medidas de apoyo. Si no aparece ninguna mejora a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico tratante
	Ninguna mejoría en el término de 7	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
 Comprimidos recubiertos

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
	días o 2da aparición	médico tratante.
	3ra aparición	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico tratante.
	4ta aparición	Suspender el tratamiento.
Grado 3	1ra aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido) Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a discreción del médico tratante.
	2da aparición	Implementar medidas de apoyo inmediatamente. Interrumpir la terapia durante al menos 7 días, hasta que la toxicidad se resuelva a un grado de 0 a 1. Al reanudar el tratamiento, disminuir la dosis en 40 mg (un comprimido).
	3ra aparición	Suspender el tratamiento.

Para modificaciones de la dosis y medidas de control recomendadas en caso de empeoramiento de las pruebas de la función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con **REGORAFENIB TUTEUR®** consulte la **Tabla 4**.

Tabla 4: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de alteraciones en la pruebas de la función hepática relacionadas con el medicamento.

Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
≤5 veces el límite superior de la normalidad (upper limit of normal, ULN) (máximo Grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con REGORAFENIB TUTEUR® . Monitorear la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas retornen a <3 veces el ULN (Grado 1) o el valor inicial.
>5 veces el ULN hasta ≤20 veces el ULN (Grado 3)	1ra Aparición	Interrumpir el tratamiento con REGORAFENIB TUTEUR® . Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que retornen a < 3 veces el ULN o al nivel inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera al riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con REGORAFENIB TUTEUR® , reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
	Repetición de la aparición	Suspender el tratamiento con REGORAFENIB TUTEUR® de manera permanente
>20 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con REGORAFENIB



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
(Grado 4)		TUTEUR® de manera permanente
>3 veces el ULN (grado 2 o mayor) con bilirrubina concomitante >2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con REGORAFENIB TUTEUR® de manera permanente Monitorear la función hepática semanalmente hasta que se resuelva o regrese al valor inicial. Excepción: los pacientes con síndrome de Gilbert que presenten transaminasas elevadas deben ser tratados según las recomendaciones anteriormente indicadas para la respectiva elevación observada de ALT y/o AST.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Regorafenib es eliminado principalmente por vía hepática.

No se observaron diferencias clínicamente importantes entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (A de Child-Pugh) o moderada (B de Child-Pugh) en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en estos pacientes (ver **ADVERTENCIAS**).

Pacientes con insuficiencia renal

Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de Regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con pacientes con una función renal normal. No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Regorafenib en pacientes pediátricos.

Ancianos (mayores de 65 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Regorafenib en pacientes ancianos.

Diferencias étnicas

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición o la eficacia entre los pacientes de diferentes grupos étnicos. No es necesario ajustar la dosis según la etnia.

Se observó mayor incidencia de reacción cutánea de manos y pies (HFSR, por sus siglas en inglés), anomalías graves en la prueba de la función hepática y disfunción hepática en pacientes asiáticos (particularmente japoneses) tratados con Regorafenib en comparación con pacientes caucásicos. Los pacientes asiáticos tratados con Regorafenib en estudios clínicos provenían principalmente de Asia Oriental (~90%).

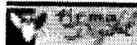
Modo de administración

Uso oral.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo Regorafenib o a cualquiera de los excipientes.

No se conocen otras contraindicaciones hasta el momento.





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

ADVERTENCIAS

Efectos hepáticos

Con frecuencia se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en los pacientes tratados con Regorafenib. Se han informado alteraciones graves en las pruebas de la función hepática (Grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en un pequeño porcentaje de pacientes (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Se recomiendan realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Regorafenib y monitorear de cerca (por lo menos cada dos semanas) durante los primeros 2 meses de tratamiento. En adelante, el monitoreo periódico debe continuar al menos una vez por mes y según resulte indicado desde el punto de vista clínico.

Regorafenib es un inhibidor de UGT1A1 (ver **PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos**). Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó un empeoramiento de las pruebas de función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con Regorafenib (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis poshepática o la progresión de la enfermedad), deben seguirse las recomendaciones en cuanto a modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo de la **Tabla 4** (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). No se recomienda el uso de Regorafenib en pacientes con insuficiencia hepática grave (C de Child-Pugh) ya que no se ha estudiado Regorafenib en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

Infecciones

Regorafenib ha sido relacionado con una incidencia aumentada de eventos de infección, algunos de los cuales fueron mortales (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

En caso de empeoramiento en eventos de infección, se deberá considerar la interrupción del tratamiento con Regorafenib.

Hemorragia

Regorafenib ha sido asociado a un incremento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron fatales (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Los hemogramas y los parámetros de coagulación deben ser monitoreados en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina) u otros medicamentos concomitantes que aumenten el riesgo de hemorragias. En caso de sangrado grave que precise intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Regorafenib.

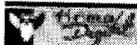
Perforación y fístulas gastrointestinales

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fístulas en pacientes tratados con Regorafenib (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se sabe que estos eventos son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de Regorafenib en pacientes que presenten perforación gastrointestinal o fístulas. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Regorafenib después de una perforación gastrointestinal o fístula.

Isquemia cardíaca e infarto

Regorafenib ha sido asociado a un aumento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca isquémica deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia de miocardio. En pacientes que desarrollan





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

isquemia y/o infartos cardíacos, se recomienda la interrupción de Regorafenib hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con Regorafenib debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. Regorafenib debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre Regorafenib y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se ha informado Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLRP) asociado con el tratamiento con Regorafenib (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Los signos y síntomas del SLRP incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SLRP requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que desarrollan SLRP, se recomienda la suspensión de Regorafenib, junto con el control de la hipertensión y el tratamiento médico de apoyo de otros síntomas. No se conoce la seguridad de recomenzar la terapia con Regorafenib en pacientes que anteriormente experimentaron SLRP.

Hipertensión arterial

Regorafenib ha sido asociado a un aumento de la incidencia de hipertensión arterial (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe controlar la presión arterial antes del inicio del tratamiento con Regorafenib. Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En los casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, Regorafenib debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a discreción del médico. En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse Regorafenib.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Regorafenib en la cicatrización de heridas. Sin embargo, debido a que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir la cicatrización de heridas o interferir en ellas, se recomienda la interrupción temporal de Regorafenib por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con Regorafenib después de una intervención quirúrgica mayor debe fundarse en el criterio clínico respecto de la cicatrización adecuada de la herida.

Toxicidad dermatológica

La reacción cutánea de manos y pies (HFSR, por sus siglas en inglés/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Regorafenib. Las medidas para la prevención de la HFSR incluyen control de hiperqueratosis (callos) y uso de almohadillas para los zapatos, y guantes para evitar ejercer presión en las palmas de las manos y las plantas de los pies. El tratamiento de la HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (por ejemplo, cremas a base de urea, ácido salicílico o ácido alfa hidroxil aplicadas con moderación solo en áreas afectadas), y cremas humectantes (aplicadas en forma abundante para el alivio sintomático. Se deben considerar la reducción de la dosis y/o la interrupción temporal de Regorafenib o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de Regorafenib (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

Regorafenib ha sido asociado con un aumento de la incidencia de alteraciones electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipopotaseemia) y alteraciones metabólicas (incluidos aumentos en la hormona estimulante de la tiroides, la lipasa y la amilasa). Las alteraciones, por lo general, son de gravedad leve o moderada, no están asociadas con



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

manifestaciones clínicas y no requieren interrupciones o reducciones de la dosis. Se recomienda monitorear los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Regorafenib e implementar una terapia de reemplazo adecuada de acuerdo con la práctica clínica estándar, si fuera necesario. Se deben considerar la interrupción o la reducción de la dosis o la suspensión permanente de Regorafenib en caso de alteraciones significativas persistentes o recurrentes (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Excipientes

Los comprimidos de Regorafenib contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

Inhibidores/Inductores del CYP3A4

Los datos *in vitro* indican que el citocromo CYP3A4 metaboliza Regorafenib y la uridin difosfato glucuronosiltransferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un inhibidor potente del CYP3A4, con una dosis única de Regorafenib (160 mg el día 5) resultó en un aumento en la exposición media de Regorafenib (AUC) de aproximadamente un 33%, y una disminución en la exposición media de los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) de aproximadamente un 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de la actividad de CYP3A4 (p. ej. claritromicina, jugo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición en estado estable de Regorafenib y sus metabolitos (M-2 y M-5).

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de Regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media de Regorafenib (AUC) de aproximadamente un 50%, un aumento de 3 a 4 veces la exposición media del metabolito activo M-5, y ningún cambio en la exposición del metabolito activo M-2. Otros inductores potentes de la actividad del CYP3A4 (p.ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) también pueden aumentar el metabolismo de Regorafenib. Dado que una reducción de las concentraciones plasmáticas de Regorafenib puede provocar una disminución de la eficacia, deben evitarse los inductores potentes del CYP3A4 o debe considerarse la posibilidad de elegir un medicamento concomitante alternativo sin potencial para inducir el CYP3A4 o con un potencial mínimo de hacerlo.

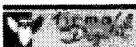
Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9

Los datos *in vitro* indican que Regorafenib y su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por UGT1A1 y UGT1A9, mientras que M-5 sólo inhibe UGT1A1, en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en estado estable.

La administración de Regorafenib con una pausa de 5 días antes de la administración de irinotecan generó un aumento de aproximadamente el 44% en la exposición media (AUC) de SN-38, un sustrato de UGT1A1 y un metabolito activo de irinotecan. También se observó un aumento de la AUC de irinotecan de aproximadamente 28%. Esto indica que la administración concomitante de Regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

Sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la glicoproteína P

La administración de Regorafenib (160 mg durante 14 días) antes de la administración de una dosis única de rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, resultó en un aumento de 3,8 veces la exposición media (AUC) de rosuvastatina y en un aumento de 4,6 veces la $C_{máx}$.





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Esto indica que la administración concomitante de Regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP (p.ej., metotrexate, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de la BCRP.

Los datos clínicos indican que Regorafenib no tiene efecto en la farmacocinética de digoxina, por lo tanto, puede ser administrado concomitantemente con sustratos de la glicoproteína P, como digoxina, sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los datos *in vitro* indican que Regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 a concentraciones que se alcanzan *in vivo* en estado de equilibrio (concentración plasmática máxima de 8,1 μ molar). La potencia inhibitoria *in vitro* frente a CYP3A4 y CYP2C19 fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de administración de 160 mg de Regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que Regorafenib puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin interacción medicamentosa clínicamente significativas.

Antibióticos

El perfil de concentración-tiempo indica que Regorafenib y sus metabolitos pueden pasar a la circulación enterohepática (ver **FARMACOCINÉTICA**). La administración concomitante con neomicina, un agente antimicrobiano de baja absorción utilizado para erradicar la microflora gastrointestinal (que puede interferir con la circulación enterohepática de Regorafenib) no tuvo efecto sobre la exposición a Regorafenib. Hubo una disminución importante en la exposición de los metabolitos activos M-2 y M-5. No se han estudiado los efectos de otros antibióticos. Se desconoce el significado clínico del efecto de la neomicina y las posibles interacciones con otros antibióticos, pero pueden disminuir la eficacia de Regorafenib.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No existen datos sobre el uso de Regorafenib en mujeres embarazadas.

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que Regorafenib causa lesiones fetales cuando se administra durante el embarazo.

Los estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

No debe utilizarse Regorafenib durante el embarazo, a menos que sea sumamente necesario y después de una consideración minuciosa de los beneficios para la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche humana.

En ratas, Regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche.

No puede descartarse el riesgo para el niño en periodo de lactancia. Regorafenib podría dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante (ver **Datos preclínicos sobre seguridad**).

Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Regorafenib.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de Regorafenib en la fertilidad humana. Los resultados de los estudios en animales indican que Regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

Anticoncepción

Debe informarse a las mujeres con capacidad de concebir que Regorafenib puede causar daño fetal.



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Las mujeres en edad fértil y los hombres deben asegurar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de completada la terapia.

Poblaciones especiales

Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Regorafenib en pacientes pediátricos.

Ancianos (mayores de 65 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Regorafenib en pacientes ancianos.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad sistémica

Después de la dosificación repetida a ratones, ratas y perros, se observaron efectos adversos en diversos órganos, principalmente en los riñones, el hígado, el aparato digestivo, el corazón, la glándula tiroides, el sistema linfático/hematopoyético, el sistema endócrino, el sistema reproductivo y la piel. Estos efectos ocurrieron en exposiciones sistemáticas en el rango de exposición prevista en los seres humanos o por debajo de éste (según la comparación del AUC).

Se observaron alteraciones en los dientes y huesos y eventos adversos en el sistema reproductivo en animales jóvenes y en crecimiento, así como en ratas jóvenes, y estas indican un posible riesgo para niños y adolescentes.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se han realizado estudios específicos sobre fertilidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que Regorafenib afecte la reproducción masculina y femenina de manera adversa, en función de los cambios morfológicos en los testículos, los ovarios y el útero observados después de una dosificación repetida en ratas y perros a exposiciones por debajo de la exposición anticipada en seres humanos (según la comparación del AUC). Los cambios observados solo fueron parcialmente reversibles.

Se demostró un efecto de Regorafenib en el desarrollo intrauterino en conejos a exposiciones por debajo de la exposición anticipada en seres humanos (según la comparación del AUC). Los hallazgos más importantes incluyeron malformaciones del sistema urinario, del corazón, de los vasos principales y del esqueleto.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

No hubo ningún indicio de un potencial genotóxico de Regorafenib evaluado en ensayos estándares *in vitro* e *in vivo* en ratones.

No se han realizado estudios sobre el potencial carcinogénico de Regorafenib.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

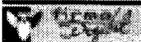
El perfil de seguridad general de Regorafenib se basa en datos de más de 4.800 pacientes tratados con ensayos clínicos, incluidos 636 pacientes en dos estudios clínicos Fase III controlado con placebo en pacientes con Cáncer Colorrectal (CCR) metastásico y 132 pacientes con tumores estromales gastrointestinales (TEG).

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes que recibieron Regorafenib son dolor, reacción cutánea de manos y pies, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección gastrointestinal.

Las reacciones adversas al fármaco más graves en los pacientes que recibieron Regorafenib son lesión hepática grave, hemorragia, perforación gastrointestinal e infección.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Regorafenib se presentan en la **Tabla 5**. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano





REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

(versión 14.1 del MedDRA). Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al fármaco se agrupan de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 5: Reacciones adversas al medicamento informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Regorafenib

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones	Infección*			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				Queratoacantom /Carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmune			Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos endócrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos en el sistema nervioso		Cefalea Temblores		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)
Trastornos cardíacos			Infarto de miocardio Isquemia de miocardio	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Nauseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico	Perforación gastrointestinal* Fistula gastrointestinal Pancreatitis	



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
 Comprimidos recubiertos

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
		Gastroenteritis		
Trastornos hepato-biliares	Hiperbilirrubinemia Aumento de las transaminasas		Lesión hepática grave**	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Reacción cutánea de manos y pies** Erupción	Alopecia Piel seca Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración	Astenia/fatiga Dolor Fiebre Inflamación de la mucosa			
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de amilasa Aumento de lipasa Índice internacional normalizado anormal		

*Se han informado casos mortales.

** Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar en la terminología del MedRA.

De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por medicamentos (drug-induced liver injury, DILI) del grupo de trabajo internacional de expertos en DILI.

Descripción de reacciones adversas selectas

Hemorragia

En dos estudios clínicos Fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 18,2% en pacientes tratados con Regorafenib y el 9,5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Regorafenib fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 15,2%), más notablemente epistaxis (6,1%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Regorafenib fueron poco frecuentes (0,7%) e involucraron los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

Infección

En dos ensayos Fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con más frecuencia en los pacientes tratados con Regorafenib en comparación con los pacientes que recibieron placebo (todos los grados: 31,6% comparado con 17,2%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con Regorafenib fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 23,0%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (5,7%), nasofaringitis (4,0%) así también como infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas por hongos (3,3%) así como neumonía



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

(2,6%). Se observaron desenlaces mortales asociados con la infección con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Regorafenib (1,0%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0,3%), y fueron principalmente eventos respiratorios.

Reacción de la piel de manos y pies

En ensayos clínicos Fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR, por sus siglas en inglés) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Regorafenib en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 51,4% frente a 6,5%, CCRm y 66,7% frente a 15,2%, TEG). En la mayoría de los casos de HFSR en pacientes tratados con Regorafenib se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 34,3%, CCRm y 44,7%, TEG). La incidencia de HFSR de Grado 3 fue del 17,1% (CCRm) y 22,0% (TEG). Se observó una mayor incidencia de HFSR en pacientes asiáticos tratados con Regorafenib (todos los grados: 74,8% para CCRm, 88,2% para TEG y Grado 3: 20,5% para CCRm, 23,5% para TEG).

Hipertensión

En los ensayos Fase III controlados con placebo, la incidencia general de hipertensión fue superior en pacientes tratados con Regorafenib en comparación con los pacientes que reciben placebo (29,6% frente al 7,5% para CCRm, 59,1% frente al 27,3% para TEG). En la mayoría de los casos de hipertensión en pacientes tratados con Regorafenib se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 20,9% CCRm y 31,1%, TEG). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 8,7% (CCRm) y del 27,3% (TEG). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el ensayo en TEG.

Lesión hepática grave

En la mayoría de los casos de lesión hepática grave, la difusión hepática tuvo una aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento, y se caracterizó por un patrón hepatocelular de lesión con elevaciones de transaminasa >20xULN, seguida de un aumento de bilirrubina. En los ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de lesión hepática grave con desenlace mortal en pacientes japoneses (~1.5%) tratados con Regorafenib en comparación con los pacientes que no eran japoneses (<0.1%).

Alteraciones en los análisis de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en el ensayo Fase III controlado con placebo se muestra en la **Tabla 6**, **Tabla 6a** y **Tabla 7** (ver **ADVERTENCIAS**).

Tabla 6: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo Fase III controlado con placebo en pacientes con CCR metastásico.

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Regorafenib más el mejor cuidado de apoyo (MCA) (N=500)			Placebo más MCA (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Disminución de la hemoglobina	78,5	4,7	0,6	66,3	2,8	0
Disminución del recuento plaquetario	40,5	2,4	0,4	16,8	0,4	0
Disminución del recuento de neutrófilos	2,8	0,6	0	0	0	0
Disminución del recuento de linfocitos	54,1	9,3	0	34,8	3,6	0,4
Trastornos del metabolismo y						



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
 Comprimidos recubiertos

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Regorafenib más el mejor cuidado de apoyo (MCA) (N=500)			Placebo más MCA (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
de la nutrición						
Disminución del calcio	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Disminución del potasio	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Disminución del fosfato	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
Trastornos hepatobiliares						
Bilirrubina elevada	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Aumento de AST	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Aumento de ALT	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	83,6	1,8	0	61,0	0,8	0
Investigaciones						
Aumento del índice internacional normalizado (International Normalized Ratio, INR)**	23,7	4,2	-	16,6	1,6	-
Aumento de lipasa	46,0	9,4	2,8	18,7	2,8	1,6
Aumento de amilasa	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4

* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), versión 3.0.

**Índice internacional normalizado.

- No hay grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3.0.

En comparación con el ensayo clínico Fase III global en pacientes con CCRm (Estudio 1), en el que se inscribieron principalmente pacientes caucásicos (~80%), se observó una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas en pacientes tratados con Regorafenib en el ensayo clínico Fase III en pacientes asiáticos con CCRm (Estudio 2), en el que se inscribieron principalmente pacientes de Asia Oriental (>90%):

Tabla 6a: Anomalías en la prueba de enzimas hepáticas emergentes del tratamiento informadas en el ensayo clínico Fase III controlado con placebo en pacientes asiáticos con CCR metastásico (Estudio 2)

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Regorafenib más MCA ^Y (N=136)			Placebo más MCA ^Y (N=68)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Aumento de bilirrubina	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Aumento de AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Aumento de ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

^YMejor atención de apoyo

*Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), Versión 4.0.



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Tabla 7: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el estudio clínico Fase III controlado con placebo (fase a doble ciego) en pacientes con TEG (Estudio 4)

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Regorafenib más MCA (N=132)			Placebo más el BSC (N=66)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Disminución de la hemoglobina	75,0	3,0	-	72,7	1,5	-
Disminución del recuento plaquetario	12,9	0,8	0	1,5	0	1,5
Disminución del recuento de neutrófilos	15,9	2,3	0,8	12,1	3,0	0
Disminución del recuento de linfocitos	29,5	7,6	0	24,2	3,0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del calcio	16,7	1,5	0	4,5	0	0
Disminución del potasio	20,5	3,0	0	3,0	0	0
Disminución del fosfato	54,5	19,7	1,5	3,1	1,5	0
Trastornos hepatobiliares						
Bilirrubina elevada	33,3	3,0	0,8	12,1	1,5	0
Aumento de AST	58,3	3,0	0,8	47,0	3,0	0
Aumento de ALT	39,4	3,8	0,8	39,4	1,5	0
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	59,2	3,1	-	52,5	3,4	-
Investigaciones						
Aumento del índice internacional normalizado (INR)**	9,3	1,6	-	12,5	4,7	-
Aumento de lipasa	14,4	0	0,8	4,6	0	0

* Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), Versión 4.0

** Índice internacional normalizado

- No hay Grado 4 denotado en CTCAE, Versión 4.0

SOBREDOSIFICACION

La dosis más alta de Regorafenib estudiada clínicamente es de 220 mg por día. Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia a esta dosis fueron eventos dermatológicos, disfonía, diarrea, inflamación de la mucosa, boca seca, apetito disminuido, hipertensión y fatiga.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Regorafenib. En caso de que se sospeche una sobredosis, debe interrumpirse inmediatamente Regorafenib, un profesional médico debe implementar el mejor cuidado de apoyo y el paciente debe quedar en observación hasta su estabilización clínica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 25°C en su envase original para proteger de la humedad.

Mantener el frasco cerrado herméticamente después de abrirlo por primera vez.

Una vez abierto el medicamento se mantiene estable durante 7 semanas. Después de ese momento el producto debe descartarse.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche.

PRESENTACIÓN

REGORAFENIB TUTEUR®: Envases conteniendo 28 y 84 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, o en E. de las Carreras N° 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires o en Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

21



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **REGORAFENIB TUTEUR®** contiene: Regorafenib 40 mg.
Excipientes: c.s.

REGORAFENIB TUTEUR®, Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperatura ambiente menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

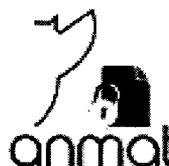
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, o en E. de las Carreras N° 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires o en Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



Firma
Digital

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **REGORAFENIB TUTEUR®** contiene: Regorafenib 40 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato, manitol, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y opadry II beige (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo).

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

REGORAFENIB TUTEUR®, Comprimidos recubiertos, debe ser almacenado a temperatura ambiente menor a 25°C, su envase original para proteger de la humedad.

Mantener el frasco cerrado herméticamente después de abrirlo por primera vez.

Una vez abierto el medicamento se mantiene estable durante 7 semanas. Después de ese momento el producto debe descartarse.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



REGORAFENIB TUTEUR®
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Elaborado en: Elaborado en: Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, o en E. de las Carreras N° 2469, Beccar, Provincia de Buenos Aires o en Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

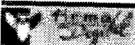
NOTA: Igual texto se utilizará para la presentación de 84 comprimidos recubiertos.

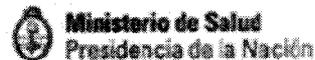


TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





6 de abril de 2018

DISPOSICIÓN N° 3244

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58693

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000241-17-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

REGORAFENIB 40 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

651655

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

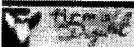
Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

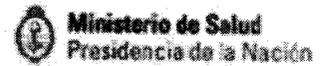
Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 2



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956





Buenos Aires, 05 DE ABRIL DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 3244

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58693

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 9949

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REGORAFENIB TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): REGORAFENIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

REGORAFENIB 40 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 110 mg NÚCLEO 1
MANITOL 82,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 12,5 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,5 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,35 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,58 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,13 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,22 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,22 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) - FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

Accesorios: TAPA CON CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 4 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 12 BLISTERS CON 7 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

ENVASE CONTENIENDO 3 FRASCOS CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO.

Presentaciones: 28, 84

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

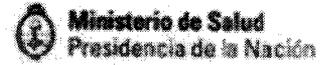
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA HUMEDAD.

MANTENER EL FRASCO CERRADO HERMÉTICAMENTE DESPUÉS DE ABRIRLO POR PRIMERA VEZ.

UNA VEZ ABIERTO EL MEDICAMENTO SE MANTIENE ESTABLE DURANTE 7 SEMANAS. DESPUÉS DE ESE MOMENTO EL PRODUCTO DEBE DESCARTARSE.

NO UTILICE ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ESTUCHE.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE21

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, inhibidor de proteínas quinasas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: REGORAFENIB TUTEUR está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer Colorrectal metastásico (CCRm) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, y anti-VEGF, y si presentan el gen RAS de tipo silvestre, terapia con anti-EGFR. REGORAFENIB TUTEUR está indicado para el tratamiento de pacientes con Tumor del Estroma Gastrointestinal (TEG) localmente avanzado no resecable o metastásico, que han sido tratados previamente con imatinib y sunitib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

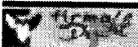
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	11631/16	ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469 ESQUINA URUGUAY Nº 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO SOLO EN BLISTER - LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	11631/16	ERNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469 ESQUINA URUGUAY Nº 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO VARIFARMA S.A.	11631/16	RNESTO DE LAS CARRERAS Nº 2469 ESQUINA URUGUAY Nº 3698	BECCAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	8390/17	AVENIDA EVA PERÓN 5824/30 Y CALLE DOCTOR JOSÉ IGNACIO DE LA ROSA Nº5921/23/25/27/33	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

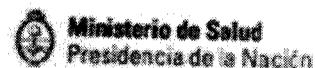
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000241-17-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 201209111113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA