



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-5476-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 11 de Julio de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000207-16-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000207-16-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.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 y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.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 REZITIX 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 LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 25/04/2022 08:41:10, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 25/04/2022 08:41:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 25/04/2022 08:41:10, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 25/04/2022 08:41:10 .

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 LABORATORIO ECZANE PHARMA S.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 - 25/04/2022 08:41:10 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. Inscríbase 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° 1-0047-2000-000207-16-2

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.07.11 16:37:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

REZITIX
Regorafenib 40 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

LOTE:

VENCIMIENTO:

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de REZITIX contiene:

Principio Activo: 40,00mg de Regorafenib.

Excipientes: PVP K30 160,00mg; Celulosa Microcristalina PH-200 100,00mg; Croscarmellosa sodica 154,00mg; Dióxido de Silicio Coloidal 2,40mg; Estearato de Magnesio 3,60mg; Opadry YS-1 – 7003 7,49 mg (Hipromelosa 2208 4,75 mg, Dióxido de titanio 1,98 mg, Polietilenglicol 400 0,6 mg, Polisorbato 80 0,16 mg) ; Laca Aluminica Rojo Punzó 4R 2mg.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Proteger de la humedad. Cerrar bien el frasco y mantener el desecante dentro del envase. Descartar a los 28 días de abierto.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda.



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Información para el Paciente

REZITIX
REGORAFENIB 40 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo este prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Esta información no reemplaza la conversación con su médico. Si tiene otras preguntas, consulte al médico que le administra REZITIX.

Este medicamento se le ha recetado a usted únicamente. No debe darlo a otras personas. Puede hacerles daño, incluso si los signos de enfermedad son los mismos que los suyos.

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico o su farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no se haya mencionado en este prospecto. Consulte también la sección "Posibles efectos secundarios".

¿Cuál es la información más importante que debe conocer sobre REZITIX?

Informe al médico si cree que está embarazada, podría o planea estarlo ya que REZITIX no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea necesario, el médico analizará el riesgo.

Si tiene capacidad para concebir, tanto hombres como mujeres deberían utilizar un anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y hasta ocho semanas luego de haberlo finalizado.

Informe al médico si está amamantando o si planea amamantar. No debe amamantar mientras toma REZITIX.

¿Qué es REZITIX y para qué se utiliza?

REZITIX contiene la sustancia activa regorafenib. Es un medicamento utilizado 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.

REZITIX se usa para tratar:

- El cáncer de colon o 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 KRAS de tipo silvestre o no mutado, con una terapia contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico [anti-EGFR]).
- Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), 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 cinasa).
- Pacientes adultos con cáncer de hígado que han sido tratados previamente con otro medicamento contra el cáncer (sorafenib)

Si tiene alguna pregunta sobre como funciona REZITIX o por que le recetaron este medicamento, por favor consulte a su medico.

Lo que necesita saber antes de tomar REZITIX

Advertencias y precauciones

Hable con su medico o farmacéutico antes de tomar REZITIX.

Tenga especial cuidado con REZITIX

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 REZITIX puede derivar en un riesgo más alto de problemas hepáticos. Antes del tratamiento con REZITIX y durante este, su medico le realizara análisis de sangre para monitorear su función hepática. Si su función hepática se encuentra deteriorada gravemente, no debe tratarse con REZITIX, ya que no hay datos sobre el uso de REZITIX en pacientes con deterioro grave de la función hepática.

Si tuvo o tiene problemas de sangrado y si esta tomando warfarina o algún otro medicamento que haga que la sangre sea menos espesa para prevenir coágulos de sangre. El tratamiento con REZITIX puede derivar en un riesgo más alto de sangrado. Antes de comenzar con REZITIX, su medico podría decidir realizarle análisis de sangre. REZITIX puede ocasionar sangrado grave en el sistema digestivo como estomago, 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 estomago, tose o vomita sangre.

Si tiene dolor torácico o problemas cardíacos. Antes de comenzar con REZITIX y durante el tratamiento, su medico verificara que tan bien funciona su corazón. Busque ayuda médica de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas, ya que pueden ser signos de un ataque cardiaco 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 estomago 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, perdida de memoria o desorientación), esto puede asociarse con aumento de la presión arterial comuníquese con su medico inmediatamente.

Si tiene problemas de estómago e intestinos graves, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento con REZITIX. Busque ayuda medica de inmediato, si tiene los siguientes síntomas: dolor estomacal o intestinal severo o dolor de estomago o intestinal que no cede, vomita sangre, tiene heces rojas o negras.

Si tiene presión arterial alta. REZITIX puede aumentar la presión arterial, y su medico vigilara 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. REZITIX puede afectar el modo en que cicatrizan sus heridas y podría tener que ser interrumpido temporariamente antes de la cirugía y hasta que su herida cicatrice.

Si experimenta problemas en la piel. REZITIX 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 REZITIX, informe a su médico si alguna de estas afecciones se aplica a usted. Puede necesitar tratamiento al respecto y pueden realizarle análisis adicionales (consulte también la sección "Posibles efectos secundarios").

Otros medicamentos y REZITIX

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

Algunos medicamentos podrían afectar el modo en que actúa REZITIX o REZITIX 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; medicamentos típicamente utilizados para tratar infecciones fúngicas.

Rifampicina, claritromicina, telitromicina; medicamentos típicamente usados para tratar infecciones bacterianas.

Fenitoina, carbamazepina o fenobarbital; medicamentos típicamente utilizados para tratar la epilepsia (convulsiones).

Metotrexate; medicamento típicamente utilizado para tratar el cáncer, psoriasis o enfermedades autoinmunes.

Digoxina; medicamento típicamente utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca.

Warfarina, medicamentos típicamente utilizados para hacer que la sangre sea menos espesa.

Administración de REZITIX con alimentos y bebidas

Evite beber jugo de pomelo mientras tome REZITIX. Puede afectar la forma de actuar de REZITIX.

Embarazo, lactancia, fertilidad

Embarazo y fertilidad:

Informe a su médico si cree que está embarazada, podría estar embarazada o planea quedar embarazada, ya que REZITIX no se debe utilizar durante el

embarazo a menos que sea necesario. Su médico analizará con usted el riesgo potencial de tomar REZITIX durante el embarazo.

Evite quedarse embarazada mientras este en tratamiento con REZITIX, ya que este medicamento puede dañar al feto.

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

REZITIX podría reducir la fertilidad tanto en los hombres como en las mujeres. Pídale consejo al médico antes de tomar REZITIX.

Lactancia:

No debe amamantar a su bebé durante el tratamiento con REZITIX, dado que este medicamento puede interferir en el crecimiento y el desarrollo de su bebé.

Informe a su médico si está amamantando o si planea amamantar.

Cómo tomar REZITIX

Tome siempre REZITIX exactamente como le ha dicho su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

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

Su médico generalmente le pedirá que tome REZITIX durante 3 semanas y luego tendrá que dejar de tomarlo durante 1 semana. Esto es 1 ciclo de tratamiento. Tome REZITIX a la misma hora todos los días. Trague los comprimidos enteros con agua después de una comida ligera (baja en grasas). No debe tomar REZITIX junto con jugo de pomelo (consulte también la sección "Administración de REZITIX con alimentos y bebidas").

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

REZITIX 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 REZITIX. Si su función hepática está gravemente deteriorada, no deben tratarlo con REZITIX, ya que no hay datos sobre el uso de REZITIX en pacientes con deterioro grave de la función hepática.

No se necesita un ajuste de la dosis si tiene un deterioro leve o moderado de la función renal. No existen datos disponibles sobre el uso de REZITIX en pacientes con una función renal gravemente deteriorada.

Si toma más REZITIX 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 el REZITIX.

Tomar demasiado REZITIX podría hacer que algunos efectos secundarios o sean mas 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 (heces fecales frecuentes o sueltas).
- Inflamación de la mucosa (llagas en la boca).
- Boca seca.
- Disminución del apetito.
- Hipertensión (presión arterial alta).
- Fatiga (cansancio excesivo).

Si olvida tomar REZITIX

Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde ese día. No tome dos dosis de REZITIX el mismo día para compensar la dosis olvidada el dia anterior. Informe al medico si olvida alguna dosis.

Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, REZITIX puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran. Este medicamento también podría afectar los resultados de algunos análisis de sangre.

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

Lesión hepática grave, sangrado y perforación gastrointestinal.

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

Problemas hepáticos:

El tratamiento con REZITIX puede derivar en un riesgo más alto de problemas hepáticos graves. Solicite ayuda medica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

- Coloración amarillenta de la piel y en el blanco de los ojos.
- Orina oscura.
- Nausea o vómitos
- Confusión y/o desorientación.
- Estos podrían ser signos de lesión hepática grave.

Sangrado:

REZITIX puede causar sangrado grave en el sistema digestivo, como por ejemplo en el estomago, la garganta, el recto o el intestino, o en los pulmones, los riñones, la boca, la vagina y/o el cerebro. Solicite ayuda medica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

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

Estos pueden ser signos de sangrado.

Perforación gastrointestinal (intestino) o fistula (problemas estomacales e intestinales graves):

Solicite ayuda médica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

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

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

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia en pacientes que recibieron REZITIX (pueden afectar a 3 o mas de cada 10 personas) incluyen:

Astenia/fatiga (debilidad, falta de fuerza y de energía, cansancio excesivo y somnolencia inusual).

- Reacción cutánea de manos y pies (enrojecimiento, dolor, ampollas
- inflamación de las palmas de las manos o las plantas de los pies, engrosamiento de la capa externa de la piel)
- Diarrea (heces frecuentes o sueltas).
- Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos.
- Hipertensión (presión arterial alta).
- Disfonía (cambios en la voz o ronquera).
- Infección.

Los siguientes son efectos secundarios con REZITIX indicados por frecuencia

Efectos secundarios muy frecuentes: pueden afectar a mas 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.
- Dolor de cabeza.
- Sangrado.
- Hipertensión (presión arterial alta).
- Disfonía (cambios en la voz o ronquera).
- Diarrea (heces fecales frecuentes o sueltas).
- Estomatitis y/o inflamación de la mucosa (boca seca o dolorosa, lengua dolorosa, llagas en la boca).
- Vómitos.
- Nauseas (sentirse enfermo).
- 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.
- Alopecia (perdida del cabello).
- Astenia/fatiga (debilidad, falta de fuerza y energía, cansancio excesivo y somnolencia inusual).

- Dolor.
- Fiebre.
- Pérdida de peso.

Efectos secundarios frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
Temblores.

- Trastornos del gusto.
- Boca seca.
- Reflujo gastroesofágico (acidez).
- Gastroenteritis (infección o irritación del estómago e intestino).
- 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, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia (niveles bajos de potasio, fosfato, calcio, sodio o magnesio en la sangre).
- Hiperuricemia (nivel alto de ácido úrico en la sangre)
- Aumento en las transaminasas (cambios en las enzimas producidas por el hígado, que podrían indicar que algo anda mal en el hígado).
- Proteinuria (proteínas en la orina).
- 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).
- 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/RPLS (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, hable con su médico o su farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no se haya mencionado en este prospecto.

¿Cómo conservar REZITIX?

Mantenga los comprimidos fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice los comprimidos después de la fecha de caducidad, que aparece en la caja y la etiqueta de la botella después de Vto. La fecha de caducidad se refiere al último día de ese mes.

Almacene REZITIX en el empaque original para protegerlo de la humedad.

Mantenga el frasco bien cerrado luego de abrirlo por primera vez, y mantenga el desecante en el frasco.

Una vez que abra el frasco, el medicamento debe ser descartado luego de 7 semanas.

No tire ningún medicamento por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudara a proteger el medio ambiente.

¿Cuáles son los componentes de REZITIX?

Componente activo: Regorafenib. Cada comprimido contiene 40 mg de regorafenib.

Excipientes: PVP K30 160,00mg; Celulosa Microcristalina PH-200 100,00mg; Croscarmellosa sodica 154,00mg; Dióxido de Silicio Coloidal 2,40mg; Estearato de Magnesio 3,60mg; Opadry YS-1 – 7003 7,49 mg (Hipromelosa 2208 4,75 mg, Dióxido de titanio 1,98 mg, Polietilenglicol 400 0,6 mg, Polisorbato 80 0,16 mg) ; Laca Aluminica Rojo Punzó 4R 2mg.

PRESENTACIÓN

Caja con 3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno.

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Proteger de la humedad. Cerrar bien el frasco y mantener el desecante dentro del envase. Descartar a los 28 días de abierto.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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**

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

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Página 9 de 9

REZITIX
Regorafenib 40 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de REZITIX contiene:

Principio Activo: 40,00mg de Regorafenib.

Excipientes: PVP K30 160,00mg; Celulosa Microcristalina PH-200 100,00mg; Croscarmellosa sodica 154,00mg; Dióxido de Silicio Coloidal 2,40mg; Estearato de Magnesio 3,60mg; Opadry YS-1 – 7003 7,49 mg (Hipromelosa 2208 4,75 mg, Dióxido de titanio 1,98 mg, Polietilenglicol 400 0,6 mg, Polisorbato 80 0,16 mg) ; Laca Aluminica Rojo Punzó 4R 2mg.

Código ATC: L01XE21

ACCION TERAPEUTICA:

Agentes antineoplásicos, inhibidor de proteínas cinasas. (Código ATC: L01XE21)

INDICACIONES:

REZITIX está indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR
- Tumores del estroma gastrointestinal (gastrointestinal stromal tumors, GIST) irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo.
- carcinoma hepatocelular (CHC) que hayan sido previamente tratados con sorafenib.

Datos preclínicos sobre 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, el sistema linfático/ hematopoyético, el sistema endocrino, el sistema reproductivo y la piel. Estos efectos ocurrieron en exposiciones sistémicas en el rango de exposición prevista en los seres humanos o por debajo de este (según la comparación del AUC).

Se observaron alteraciones de los dientes y huesos en ratas jóvenes y en crecimiento, 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 el 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 del 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 del regorafenib evaluado en ensayos estándares in vitro e in vivo en ratones.

No se han realizado estudios sobre el potencial carcinogénico del regorafenib.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración:

Para uso oral.

Régimen de dosificación:

La dosis recomendada es de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos 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

El REZITIX debe tomarse a la misma hora cada día después de una comida liviana (ver "Propiedades farmacocinéticas"). Los comprimidos deben deglutirse enteros. Si se omite una dosis de REZITIX, 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 y precauciones especiales de empleo")

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]/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) consulte la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas para la HSFR.

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 días o 2da. 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.
	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.
Grado 3	4ta. Aparición 1ra. Aparición	Suspender el tratamiento. 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 en la prueba de la función hepática considerado relacionado con el tratamiento con REZITIX consulte la Tabla 2.

Tabla 2: modificaciones de la dosis y medidas recomendadas en caso de alteraciones en la prueba 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 al normal (upper limit of normal, ULN) (máximo Grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con Rezitix. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas regresen a <3 veces el ULN (Grado 1) o al valor inicial.
>5 veces el ULN hasta < 20 veces el ULN (Grado 3)	1ra. Aparición	Interrumpir el tratamiento con Rezitix. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a <3 veces el ULN o al valor inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento. Reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
>20 veces el ULN (Grado 4)	Repetición de la aparición	Suspender el tratamiento de manera permanente.
>3 veces el ULN (grado 2 o mayor) con bilirrubina concomitante >2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento 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 desarrollan transaminasas elevadas deben ser tratados según las recomendaciones descritas anteriormente para la elevación de ALT y/o AST respectiva observada.

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 y precauciones especiales de empleo").

Pacientes con insuficiencia renal

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición, la seguridad o la eficacia entre pacientes con insuficiencia renal leve (Tasa estimada de Filtrado Glomerular [eGFR] 60-89 mL/min/1.73m²) y pacientes con función renal normal. Los datos farmacocinéticos limitados no indican diferencia en la exposición en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (ver "Propiedades farmacocinéticas"). No se dispone de datos clínicos para pacientes con insuficiencia renal grave.

Pediatría

El uso de Rezitix en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal metastásico no es relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de regorafenib en pacientes menores de 18 años para la indicación de tumores del estroma

gastrointestinal (GIST). No se dispone de datos . El uso de Rezitix en la población pediátrica para la indicación de carcinoma hepatocelular no es relevante

Ancianos (mayores de 65 años)

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (de edad igual o superior a 65 años) y los de edades más jóvenes

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo regorafenib o a cualquiera de los excipientes. No se conocen otras contraindicaciones hasta el momento.

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Efectos hepáticos

Con frecuencia, se han observado alteraciones en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en pacientes tratados con Regorafenib. Se han informado alteraciones en la prueba de la función hepática (grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes (ver "reacciones adversas").

Se recomienda 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. El regorafenib es un inhibidor de UGT1A1 (ver "INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN "). Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert. Para los pacientes en los que se observó un empeoramiento en la prueba de la función hepática considerado relacionado con el tratamiento con Regorafenib (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis poshepática o la progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y el asesoramiento sobre monitoreo en la Tabla 2 (ver "POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN", subsección "Modificación de la dosis").

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

Hemorragia

Regorafenib ha sido asociado con un aumento de la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales (ver "REACCIONES ADVERSDAS"). 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 aumentan el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de Regorafenib.

Isquemia e infarto cardíacos

Regorafenib ha sido asociado con un aumento en 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 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 (RPLS) asociado con el tratamiento con Regorafenib (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Los signos y los síntomas del RPLS incluyen convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de RPLS requiere confirmación por diagnóstico por imágenes del cerebro. En pacientes que desarrollan RPLS, 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 RPLS.

Hipertensión arterial

Regorafenib ha sido asociado con un aumento en la incidencia de la hipertensión arterial (ver "reacciones adversas"). Se debe controlar la presión arterial antes del comienzo del tratamiento con Regorafenib.

Se recomienda monitorear la presión arterial y tratar la hipertensión conforme a la práctica médica estándar. En 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.

Perforación y fístula gastrointestinales

Se han reportado perforación gastrointestinales (incluyendo eventos fatales) y fístulas en pacientes tratados con Regorafenib. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales.

Se recomienda la interrupción de Regorafenib en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con Regorafenib después de una perforación gastrointestinal o fístula.

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 realizaran 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/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) y la erupción representan las reacciones adversas a medicamentos observadas con mayor frecuencia con Regorafenib. Las medidas para la prevención de la HFSR incluyen control de la 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 las 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN" subsección "Modificación de la Dosis").

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 hipocalemia) 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 a moderada, no están asociadas con 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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN" subsección "Modificación de la Dosis").

Embarazo y lactancia

Embarazo

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

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que el 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 el regorafenib o los metabolitos se excretan en la leche humana.

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

No puede descartarse el riesgo para el niño en período de lactancia. El 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 el regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

Anticoncepción

Debe informarse a las mujeres con capacidad de concebir que el regorafenib pueda causar daño fetal.

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.

Pediatría

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

Ancianos (mayores de 65 años)

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores/Inductores del CYP3A4

Los datos in vitro indican que el citocromo CYP3A4 metaboliza el 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 del 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 toronja, 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 del 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 así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por uridin difosfato glucuronosiltransferasas UGT1A1 y UGT1A9, mientras que el M-5 solo inhibe UGT1A1 en concentraciones que se obtienen in vivo en estado estable.

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

Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y sustratos de glucoproteína-P

Los datos in vitro indican que el regorafenib, M-2 y M-5 son inhibidores de la BCRP y que regorafenib y M-2 son inhibidores de la glucoproteína-P en concentraciones que son alcanzadas in vivo en el estado estable. La administración concomitante de

regorafenib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP concomitantes, como metotrexato, o sustratos de la glucoproteína P, como la digoxina.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

Los datos in vitro indican que el regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 a concentraciones que se alcanzan in vivo en estado de equilibrio (concentración plasmática pico de 8,1 micromolar). La potencia inhibitoria in vitro hacia el CYP3A4 y el CYP2C19 fue menos pronunciada. Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam). Los datos farmacocinéticos indican que el regorafenib puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa (consulte también la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Regorafenib se basa en datos de más de 1,200 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 500 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico y 132 pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST).

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con Regorafenib se presentan en la Tabla 4. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano (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 3: 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)				Queratoacantoma/ Carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmune			Reacciones de hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblores		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)
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 Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fistula gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Aumento de las transaminasas	Lesión hepática grave**	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea de manos y pies** Erupción Alopecia	Piel seca Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis 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 la amilasa Aumento de la lipasa Índice internacional normalizado anormal		

*Se han informado casos mortales

**Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en la terminología del MedDRA.

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 de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hemorragia fue del 19.3% en pacientes tratados con Regorafenib. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Regorafenib fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 16.9%), más notablemente epistaxis (7.6%).

Los eventos mortales en pacientes tratados con Regorafenib fueron poco frecuentes (0.6%) e involucraron los aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

Infección: En dos ensayos de 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: 31.0% comparado con 14.4%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con

Regorafenib fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 22.9%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (6.8%), así como también infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas por hongos (2.4%). No se observó ninguna diferencia en los desenlaces mortales asociados con la infección entre los grupos de tratamiento (0.6% en el grupo de Regorafenib en comparación con el 0.6% en el grupo de placebo).

Reacción de la piel de manos y pies: En el estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con CRC metastásico, la incidencia general de reacciones cutáneas de manos y pies fue del 45.2% en pacientes tratados con Regorafenib en comparación con el 7.1% de los pacientes que reciben placebo. En el estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con GIST, la incidencia general de reacciones cutáneas de manos y pies fue del 66.7% en pacientes tratados con Regorafenib en comparación con el 15.2% de los pacientes que reciben placebo. En ambos estudios clínicos, la mayoría de los casos de reacciones cutáneas de manos y pies en pacientes tratados con Regorafenib se presentaron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 28.6%, CRC y 44.7%, GIST). La incidencia de reacción cutánea de manos y pies de Grado 3 fue del 16.6% (CRC) y 22.0% (GIST).

Hipertensión: En el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CRC metastásico, la incidencia general de hipertensión fue del 30.4% en pacientes tratados con Regorafenib en comparación con el 7.9% de los pacientes que reciben placebo. En el estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con GIST, la incidencia general de hipertensión fue del 59.1% en pacientes tratados con Regorafenib en comparación con el 27.3% de los pacientes que reciben placebo. En ambos estudios, 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: 22.8% CRC y 31.1%, GIST). La incidencia hipertensión de Grado 3 fue del 7.6% (CRC) y del 27.3% (GIST). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el ensayo GIST.

Alteraciones en los análisis de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en el ensayo de fase III controlado con placebo se muestran en la Tabla 4 y en la Tabla 5 (consulte también la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Tabla 4: alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CRC metastásico.

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Regorafenib más el mejor cuidado de apoyo (best supportive care, BSC)(N=500)			Placebo más el BSC (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	34,4	3,2	0
Trastornos del metabolismo y 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 hepato-biliares						
Bilirrubina elevada	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Aumento de la AST	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Aumento de la ALT	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	59,7	0,4	0	34,1	0,4	0
Investigaciones						
Aumento del Índice internacional normalizado (International Normalized Ratio, INR)**	23,7	4,2	-	16,6	1,6	-
Aumento de la lipasa	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6
Aumento de la 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.

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

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Regorafenib más el BSC (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	0	72.7	1.5	0
Disminución del recuento plaquetario	12.9	0.8	0	1.5	0	1.5
Disminución del recuento de neutrófilos	15.9	2.3	0	12.1	3.0	0
Disminución del recuento de linfocitos	29.5	7.6	0	24.2	3.0	0
Trastornos del metabolismo y 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 hepato biliares						
Aumento de la bilirrubina	33.3	3.0	0.8	12.1	1.5	0
Aumento de la AST	58.3	3.0	0.8	47.0	3.0	0
Aumento de la ALT	39.4	3.8	0.8	39.4	1.5	0
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	38.5	1.5	-	39.0	1.7	-
Investigaciones						
Aumento del índice internacional normalizado (INR)**	9.3	1.6	-	12.5	4.7	-
Aumento de la 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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento

"Ante cualquier inconveniente con el producto puede 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"

ACCION FARMACOLOGICA:

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

El regorafenib es un agente oral de desactivación tumoral que bloquea de manera potente múltiples proteínas cinasas, incluidas las cinasas que intervienen en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), en la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y en el microambiente tumoral (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGFR], receptor del factor de crecimiento derivado de los fibroblastos [FGFR]). En estudios preclínicos, el regorafenib ha demostrado una potente actividad antitumoral en un amplio espectro de modelos tumorales, incluidos modelos de tumores colorrectales, mediada tanto por su efecto antiangiogénico como por su efecto antiproliferativo.

Además, el regorafenib ha mostrado efectos antimetastásicos *in vivo*. Los metabolitos humanos mayores (M-2 y M-5) mostraron eficacias similares en comparación con el regorafenib, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción y biodisponibilidad

El regorafenib alcanza los niveles plasmáticos pico medios de aproximadamente 2,5 mg/L en alrededor de 3 a 4 horas después de la 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 de entre el 69 % y el 83 %.

Las concentraciones de regorafenib y sus metabolitos mayores 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 para el regorafenib y para ambos metabolitos activos después de un desayuno con bajo contenido graso fue de entre el 20 % y el 40 % más alta, en comparación con el ayuno.

Distribución

Los perfiles de concentración plasmática en función del tiempo para el regorafenib, así como para los metabolitos mayores circulantes, mostraron picos múltiples durante el intervalo de dosificación de 24 horas, que se atribuyen a la circulación enterohepática. El regorafenib tiene una alta unión (99,5 %) a las proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo/biotransformación

El regorafenib se metaboliza principalmente en el hígado por metabolismo oxidativo mediado por el CYP3A4, así como por glucoronidación mediada por la UGT1A9. En el plasma, se han identificado dos metabolitos mayores y seis metabolitos menores del regorafenib. Los metabolitos circulantes principales del regorafenib en el plasma humano son el M-2 (N-óxido) y el M-5 (N-óxido y N-desmetil), que son farmacológicamente activos y tienen concentraciones similares a las del regorafenib en

estado estable. La unión a las proteínas del M-2 y del M-5 es más alta (99,8 % y 99,95 %, respectivamente) que la del regorafenib.

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).

Eliminación

Después de la administración oral, la vida media de eliminación promedio para el 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 glucoronidos. 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 sistémica del regorafenib en estado estable aumenta en forma proporcional a la dosis hasta 60 mg y en forma menos que 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, el regorafenib alcanza los niveles plasmáticos pico 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.

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 el 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 "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN

Caja con 3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Proteger de la humedad. Cerrar bien el frasco y mantener el desecante dentro del envase. Descartar a los 28 días de abierto.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

REZITIX
Regorafenib 40 mg
Comprimidos Recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

LOTE:

VENCIMIENTO:

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de REZITIX contiene:

Principio Activo: 40,00mg de Regorafenib.

Excipientes: C.S

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto

28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Proteger de la humedad. Cerrar bien el frasco y mantener el desecante dentro del envase. Descartar a los 28 días de abierto.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43

Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Laprida 43, Avellaneda.



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



13 de julio de 2022

DISPOSICIÓN N° 5476

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

CERTIFICADO N° 59713

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000207-16-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

REGORAFENIB 40 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

670868



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

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 1





Buenos Aires, 13 DE JULIO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 5476

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59713

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: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7143

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: REZITIX

Nombre Genérico (IFA/s): REGORAFENIB

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

REGORAFENIB 40 mg

Excipiente (s)

PVP K 30 160 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 100 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 154 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2,4 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3,6 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 2208 4,75 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,98 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 400 0,6 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,16 mg CUBIERTA 1
LACA ALUMINICA DE ROJO PUNZO 4R (CI 16255) 2 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA + DESECANTE

Contenido por envase primario: 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA FRASCO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE POR 3 FRASCOS CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 84

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 30°C.

PROTEGER DE LA HUMEDAD. CERRAR BIEN EL FRASCO Y MANTENER EL DESECANTE DENTRO DEL ENVASE. DESCARTAR A LOS 28 DÍAS DE ABIERTO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

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



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE21

Acción terapéutica: Agentes antineoplásicos, inhibidor de proteínas cinasas.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: REZITIX está indicado para el tratamiento de pacientes con: - Cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR - Tumores del estroma gastrointestinal (gastrointestinal stromal tumors, GIST) irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo. - carcinoma hepatocelular (CHC) que hayan sido previamente tratados con sorafenib.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

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.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	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.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	DI-2019-5982-APN-ANMAT#MSYDS	LAPRIDA 43	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000207-16-2



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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