

REZITIX

Regorafenib 40 mg

Comprimidos Recubiertos - Vía Oral

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de REZITIX contiene:

Principio Activo: 40 mg de Regorafenib.

Excipientes: PVP K30 160 mg; Celulosa microcristalina 100 mg; Croscarmelosa sódica 154 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,4 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg.

Cubierta: Hipromelosa 2208 5,08 mg; Dióxido de titanio 2,69 mg; Polietilenglicol 400 0,68 mg; Polisorbato 800,09 mg; Óxido de hierro rojo 0,95 mg.

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 regresaron 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 de toxicidad cutánea	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
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 de 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 40mg (un comprimido). Se permite volver a aumentar la dosis en forma escalonada a 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 de 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 la dosis, 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 aparato	Aparición	Modificación de la dosis y medias recomendadas
--	-----------	--

aminotransferasa		
<5 veces al 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 la transaminasa regresen a <3 veces el UNL (Grado 1) o al valor inicial.
>5 veces el ULN hasta <20 veces el ULN (grado 3)	1raa. Aparición	Interrumpir el tratamiento con Rezitix. Monitorear la transaminasa 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.
	Repetición de la aparición	Suspender el tratamiento de manera permanente.
>20 veces el ULN (grado 4)	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento de manera permanente.
>20 veces el ULN (grado 4)	Cualquier 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 pos-hepática 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.

Encefalopatía hiperamonémica

Se ha observado encefalopatía hiperamonémica con regorafenib, incluyendo casos mortales (ver REACCIONES ADVERSAS). En pacientes que desarrollen letargo o cambios en el estado mental sin causa aparente, se deben medir los niveles de amoniaco y se debe iniciar un tratamiento clínico adecuado. Si se confirma la encefalopatía hiperamonémica, debe considerarse la interrupción permanente del tratamiento con regorafenib.

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.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con REZITIX, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

La microangiopatía trombótica (MAT), incluida la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), se ha asociado al uso de regorafenib (ver Reacciones adversas). Debe considerarse el diagnóstico de MAT en pacientes que presenten anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas fluctuantes, insuficiencia renal y fiebre. El tratamiento con regorafenib debe interrumpirse en los pacientes que desarrollen MAT y se precisa tratamiento inmediato. Se ha observado una reversión de los efectos de la MAT tras la interrupción del tratamiento.

Perforación y fístula gastrointestinales

Se han reportado perforaciones 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 anti-angiogénicas 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 de la 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 (MeDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	raras	No reconocida
Infecciones e infestaciones	Infección				

Clase de órgano o sistema (MeDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	raras	No reconocida
Neoplasias benignas 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, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia.			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblores			Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)
Trastornos cardiacos			Infarto de miocardio, isquemia de miocardio, crisis hipertensiva		
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión				Aneurisma y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disfonía				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, estomatitis, vómitos, náuseas	Trastornos del gusto, boca seca, reflujo gastroesofágico gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal		
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubina	Aumento de la transaminasa	Lesión hepática grave*		
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo		Rigidez musculoesquelética			
Trastornos renales y urinarios		Proteinurias			

Clase de órgano o sistema (MeDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	raras	No reconocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia/ fatiga, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa.				
Investigación	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 (druginduced 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 mas el mejor cuidado de apoyo (best supportive care, BSC)(N=500)			Placebo mas 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 de recuento linfocitos	54.1	9.3	0	34.4	3.2	0
Trastornos del metabolismo 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						
Aumento de la bilirrubina	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						
Proteinurias	59.7	0.4	0	34.1	0.4	0
Investigaciones						
Parámetro de laboratorio (en % de	Regorafenib mas el mejor cuidado de apoyo (best supportive care,			Placebo mas el BSC (N=253)		

muestras investigadas)	BSC)(N=500)					
	Todos los grados*	Grado 3	Grado 4	Todos los grados*	Grado 3	Grado 4
Aumento del índice internacional normalizado (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 5: 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 mas el BSC (N=132)			Placebo mas 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	78.5	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 de recuento linfocitos	29.5	7.6	0	24.2	3.0	0
Trastornos del metabolismo de la nutrición						
Disminución del calcio	16.7	1.5	0	4.5	10	0
Disminución del potasio	20.5	3.0	0	3.0	1.5	0
Disminución del fosfato	54.4	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
Parámetro de laboratorio (en % de muestras)	Regorafenib mas el BSC (N=132)			Placebo mas el BSC (N=66)		

investigadas)						
	Todos los grados*	Grado 3	Grado 4	Todos los grados*	Grado 3	Grado 4
Trastornos renales y urinarios						
Proteinurias	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.gob.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 glucorónidos. 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°: 59.713

www.eczane.com.ar

Laprida 43, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Tel: (011) 5263 9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso.

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

Última revisión: marzo del 2026.