



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 6 2 7**,

BUENOS AIRES, **2 5** ENE 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014792-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada STIVARGA / REGORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, REGORAFENIB 40 mg, aprobada por Certificado Nº 57.215.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº **0 6 2 7**

Que a fojas 254 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada STIVARGA / REGORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, REGORAFENIB 40 mg, aprobada por Certificado Nº 57.215 y Disposición Nº 4736/13, propiedad de la firma BAYER S.A., cuyos textos constan de fojas 179, 216 y 253, para los rótulos, de fojas 143 a 167, 180 a 204 y 217 a 241, para los prospectos y de fojas 168 a 178, 205 a 215 y 242 a 252, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4736/13 los rótulos autorizados por las fojas 179, los prospectos autorizados por las fojas 143 a 167 y la información para el



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0 6 2 7**

paciente autorizada por las fojas 168 a 178, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

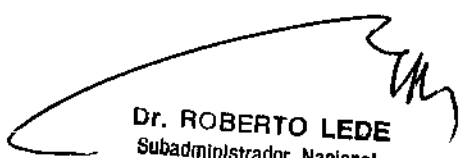
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.215 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014792-15-5

DISPOSICIÓN N° **0 6 2 7**

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

✓



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0627** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.215 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BAYER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: STIVARGA / REGORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, REGORAFENIB 40 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4736/13.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003913-13-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, Rótulos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4217/15.	Prospectos de fs. 143 a 167, 180 a 204 y 217 a 241, corresponde desglosar de fs. 143 a 167, Rótulos de fs. 179, 216 y 253, corresponde desglosar fs. 179. Información para el paciente de fs. 168 a 178, 205 a 215 y 242 a 252, corresponde desglosar de fs. 168 a 178.-

Handwritten marks: a checkmark and some scribbles.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BAYER S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.215 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **25.ENE 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-014792-15-5

DISPOSICIÓN N° **0 6 2 7**

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

o v



0627

PROYECTO DE PROSPECTO

STIVARGA®

REGORAFENIB 40 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

25 ENE 2016

COMPOSICIÓN

STIVARGA® 40 mg

Cada comprimido recubierto contiene: regorafenib 40 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, sílice coloidal anhidra, y laca rosa (compuesta por: óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172), lecitina (soja), macrogol 3350, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio (E 171)).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidor de proteínas cinasas.

Código ATC: L01XE21.

INDICACIONES

STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRC) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, y anti-VEGF, y, si presentan el gen KRAS de tipo silvestre, terapia con anti-EGFR.

STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado no resecable o metastásico, que han sido tratados previamente con imatinib y sunitib.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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, BRAF^{V600E}) 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 particular, regorafenib inhibe la molécula KIT mutada, la principal inductora de oncogénesis en los tumores estromales gastrointestinales, y bloquea así la proliferación de células tumorales. En estudios preclínicos, el regorafenib ha demostrado una potente actividad antitumoral en un amplio espectro de modelos tumorales, incluidos

VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APFLB Stivarga_CCDS 07

BAYERN
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASERO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13119

0627A



modelos de tumores colorrectales y estromales gastrointestinales, 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*.

Seguridad y eficacia clínica

La eficacia y seguridad clínicas de-STIVARGA® han sido evaluadas en un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CORRECT) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han tenido progresión después del fracaso de la terapia estándar.

El criterio de valoración principal de eficacia fue la supervivencia general (OS). Los criterios de valoración secundarios fueron supervivencia sin progresión (PFS), tasa de respuesta tumoral objetiva y tasa de control de la enfermedad.

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

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

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

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

La adición de STIVARGA® al BSC tuvo como resultado una supervivencia significativamente más larga en comparación con el placebo más el BSC con un índice de riesgos (HR) de 0,774 ($p=0.005178$ prueba de rangos logarítmicos estratificados) y una mediana de OS de 6,4 meses en comparación con 5,0 meses [intervalo de confianza (CI) del 95 %, 0,64; 0,93] (consulte la Tabla 5 y la Figura 1). La PFS fue significativamente más larga en los pacientes que recibieron STIVARGA® más

VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA
Stivarga_CCDS 07

RICARDO M. PÉREZ 3657
VERÓNICA CÁDIZ
COORDINADORA TÉCNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13112

0627



BSC (HR: 0,494; $p < 0,000001$, consulte la Tabla 1 y la Figura 2). El beneficio con respecto a la OS y la PFS fue coherente, independientemente de la edad, la condición del paciente con respecto a la mutación del KRAS y la cantidad de líneas de tratamiento previas.

Tabla 1: resultados de eficacia del estudio CORRECT

Parámetro de eficacia	Índice de riesgos* (CI del 95 %)	Valor de p (unilateral)	Mediana (CI del 95 %)	
			STIVARGA® más el BSC [§] (N=505)	Placebo más el BSC [§] (N=255)
supervivencia general	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 meses (5,9; 7,3)	5,0 meses (4,4; 5,8)
supervivencia sin progresión	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 meses (1,9; 2,1)	1,7 meses (1,7; 1,7)

§ Mejor cuidado de apoyo, Best Supportive Care (BSC)

* Índice de riesgos <1 favorece a STIVARGA®

Figura 1: curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general.

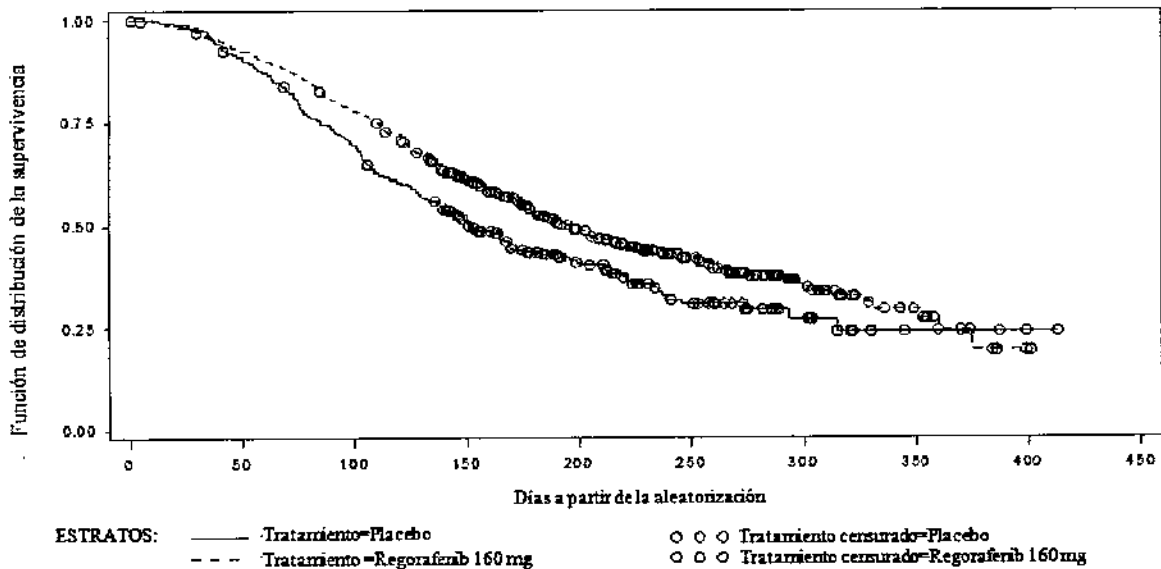

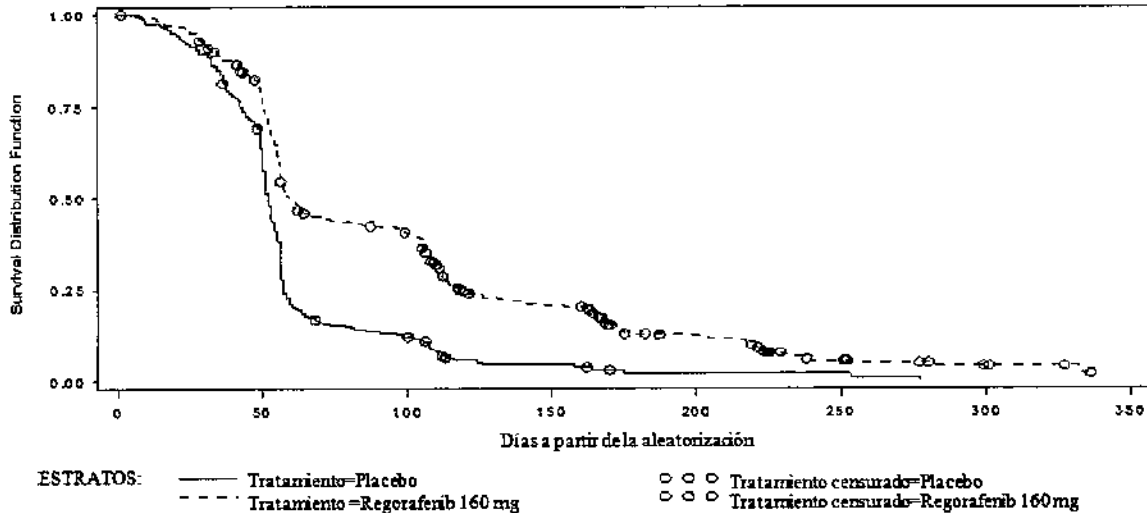


Figura 2: curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión.


VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERONICA CASARO
 CO-DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 13119



Tumores estromales gastrointestinales (GIST)

La eficacia y la seguridad clínicas de Stivarga han sido evaluadas en un estudio fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo en pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST) previamente tratados con 2 inhibidores de tirosina cinasa (imatinib y sunitinib).

El análisis del criterio de valoración de eficacia primario de supervivencia libre de progresión (PFS) se realizó después de 144 eventos de PFS (evaluación a ciego central). También se evaluaron los criterios de valoración secundarios, incluidos el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) y la supervivencia general (OS) (análisis provisional).

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

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

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

BAYER SA
 RICARDO CORDERO 2042
 VERDEJO, VERMONT
 COORDINADOR TECNICO
 MATRICULA PROFESIONAL 13118

V
 VALERIA WILHELM
 FARM. Stivarga_CCDS 07
 APODERADA

0627

El regorafenib más el BSC tuvieron como resultado una PFS significativamente más prolongada en comparación con placebo más el BSC con un índice de riesgos de 0.268 [CI de 95% 0.185, 0.388] y una PFS media de 4.8 meses en comparación con 0.9 meses ($p < 0.000001$). Se redujo el riesgo relativo de progresión de la enfermedad o la muerte en aproximadamente 73.2% en los pacientes tratados con regorafenib en comparación con pacientes tratados con placebo (consulte la Tabla 7, Figura 3). El aumento de la PFS fue congruente independientemente de la edad, el sexo, la región geográfica, las líneas previas de tratamiento, el estado de actividad según el ECOG.

La TTP fue significativamente más prolongada en los pacientes que recibieron regorafenib más el BSC que en los pacientes que recibieron placebo más el BSC con un índice de riesgos de 0.248 [IC 95% 0.170, 0.364], y TTP medio de 5.4 meses en comparación con 0.9 meses ($p < 0.000001$) (consulte la Tabla 7).

El HR del análisis de la OS indicó una tendencia hacia un efecto positivo del tratamiento (HR = 0.772 [CI 95%, 0.423, 1.408]; $p=0.199$; la OS media no alcanzada en ningún grupo) a pesar del cruzamiento después de la progresión del 85% de los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo de placebo (consulte la Tabla 7, Figura 4).

Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio GRID

Parámetro de eficacia	Índice de riesgos* (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)	Mediana (IC del 95%)	
			Stivarga más el BSC [§] (N=133)	Placebo más el BSC [§] (N=66)
supervivencia sin progresión	0.268 (0.185, 0.388)	< 0.000001	4.8 meses (4.0, 5.7)	0.9 meses (0.9, 1.1)
Tiempo transcurrido hasta la progresión	0.248 (0.170,0.364)	< 0.000001	5.4 meses (4.1, 5.7)	0.9 meses (0.9, 1.1)
supervivencia general	0.772 (0.423, 1.408)	0.199	NR**	NR**

§ Mejor cuidado de apoyo, Best Supportive Care (BSC)

* El índice de riesgos < 1 favorece a Stivarga

** NR: no alcanzado

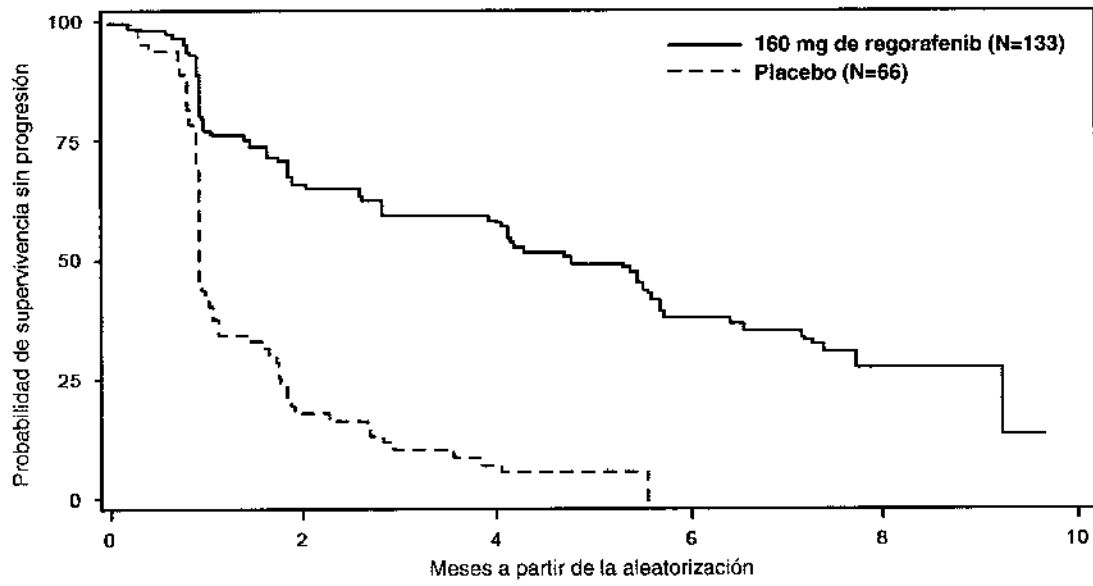
Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3852
ERONICA CASARO
COORDINADORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13118

0627



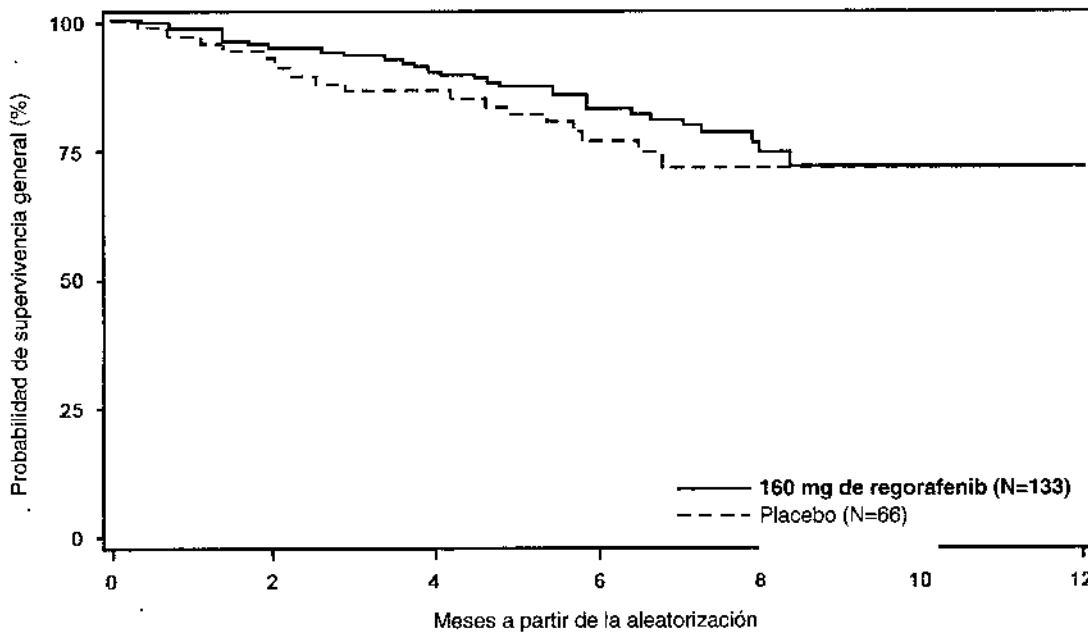
Pacientes en riesgo	82	72	27	9
160 mg de regorafenib	12	5	0	0

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia general

VALERIA WILBEFGER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13119

0627



Pacientes en riesgo	0	2	4	6	8	10	12
160 mg de regorafenib	126	119	94	39	10	1	1
Placebo	61	57	41	16	3	1	1

Además, 56 pacientes de placebo más el BSC recibieron Stivarga en forma abierta después del cruzamiento posterior a la progresión de la enfermedad y un total de 41 pacientes del grupo de Stivarga más el BSC continuaron con el tratamiento con Stivarga después de la progresión de la enfermedad. La mediana de la PFS secundaria (según la evaluación del investigador) fue de 5.0 y 4.5 meses, respectivamente.

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


 VALERIA WILDEFEGGER
 FARMACEUTICA
 APODEPLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3652
 VERÓNICA CASARO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA PROFESIONAL 15119

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 Glucuronidación 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). La administración concomitante de una dosis única de regorafenib luego del tratamiento previo con neomicina (un agente antimicrobiano de baja absorción que erradica la microflora gastrointestinal) no tuvo un efecto importante en la exposición de regorafenib. Hubo una disminución en la exposición de M-2 y M-5 de 76% y 86%, respectivamente.


Eliminación

Después de la administración oral, la vida media de eliminación promedio para 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).

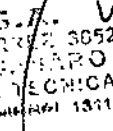
Se recuperó aproximadamente el 90 % de la dosis radiactiva en el término de 12 días después de la administración, con alrededor del 71 % de la dosis excretada en heces (47 % en forma de compuesto original, 24 % en forma de metabolitos) y alrededor del 19 % de la dosis excretada en orina como glucoronidos. 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.


 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 BOGOTÁ

PLB_Stivarga_CCDS 07


 BAYER S.A.
 RICARDO PLANCHER 3852
 MARCONI S/N
 CO-DESAFORA TÉCNICA
 Medellín - P. R. - C. R. - 13119



0627

Información adicional sobre poblaciones especiales

- Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición del regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 es similar en pacientes con disfunción hepática leve (A de Child-Pugh) y en pacientes con función hepática normal. Los datos limitados en pacientes con disfunción hepática moderada (B de Child-Pugh) indican una exposición similar, en comparación con pacientes con función hepática normal después de una dosis única de 100 mg de regorafenib. No se ha estudiado la farmacocinética del regorafenib en pacientes con disfunción hepática grave (C de Child-Pugh).

- Pacientes con insuficiencia renal

La exposición del regorafenib en estado estable es similar en pacientes con disfunción renal leve y en pacientes con función renal normal. Los datos limitados de los estudios de Fase I y II indican que el rango de exposición en pacientes con disfunción renal moderada es comparable con el observado en pacientes con función renal normal. No se ha estudiado la farmacocinética del regorafenib en pacientes con disfunción renal grave ni enfermedad renal en etapa terminal.

Electrofisiología cardíaca/prolongación del intervalo QT

No se observaron efectos de prolongación del intervalo QTc después de la administración de 160 mg de regorafenib en estado estable, en un estudio especializado del intervalo QT en pacientes con cáncer de sexo masculino y femenino.

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 y eventos adversos en el sistema reproductivo en animales jóvenes y en crecimiento, así como en ratas jóvenes, y estas indican un posible riesgo para niños y adolescentes.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

No se han realizado estudios específicos sobre fertilidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que 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

FARMACIA S.A.
VALERIA WILHEFGER
FARMACEUTICA
APODERADA
Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUERRAZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 15119

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 de STIVARGA® 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 STIVARGA® 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 STIVARGA®, 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 2.

Tabla 2: 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.

D. F. I.

 VALERIA WILHEFGER

 FARMACEUTICA

 APODERADA

 RLB/Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.

 RICARDO GUTIERREZ 3652

 VERONICA CASARO

 CO-DIRECTORA TECNICA

 MATRICULA PROFESIONAL 13119

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

Tabla 3: 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 STIVARGA®. 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)	1.º aparición	Interrumpir el tratamiento con STIVARGA®. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a <3 veces el ULN o al valor inicial.

VALERIA WILBEFGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13118

Elevaciones observadas de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST)	Aparición	Modificación de la dosis y medidas recomendadas
		Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con STIVARGA®, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorear la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
	Repetición de la aparición	Suspender el tratamiento con STIVARGA® de manera permanente.
>20 veces el ULN (Grado 4)	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con STIVARGA® de manera permanente.
>3 veces el ULN (grado 2 o mayor) con bilirrubina concomitante >2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con STIVARGA® de manera permanente. Monitorear la función hepática semanalmente hasta que se resuelva o regrese al valor inicial. <u>Excepción:</u> 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

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

- Ancianos (mayores de 65 años)

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

Diferencias étnicas

VALERIA WILPEFGER
FARMACIA B Stivarga_CCDS 07
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13114

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

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

Incluir el texto

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 STIVARGA®. 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 STIVARGA® 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 STIVARGA® (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 Stivarga en pacientes con insuficiencia hepática grave (C de Child-Plugh) ya que no se ha estudiado Stivarga en esta población y la exposición podría aumentar en estos pacientes.

VALERIA WILHEFGER
FARMACÉUTICA
APODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

RICARDO VILLALBA
VICEDIRECTOR TÉCNICO
COORDINADOR TÉCNICO
MAYORÍA CALIFICADA

0627



Hemorragia

STIVARGA® 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 STIVARGA®.

Isquemia e infarto cardíacos

STIVARGA® 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 STIVARGA® hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con STIVARGA® debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. STIVARGA® debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre STIVARGA® 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 STIVARGA® (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 STIVARGA®, 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 STIVARGA® en pacientes que anteriormente experimentaron RPLS.

Hipertensión arterial

STIVARGA® 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 STIVARGA®. 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, STIVARGA® debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a discreción del médico). En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse STIVARGA®.

VALERIA WILBERT GER
FARMACIA
APOBET.PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GONZALEZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MOTOCICLO ENFERMERIA

Perforación y fístula gastrointestinales

Se han reportado perforación gastrointestinales (incluyendo eventos fatales) y fístulas en pacientes tratados con STIVARGA®. Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. Se recomienda la interrupción de STIVARGA® en pacientes que presentan perforación gastrointestinal o fístula. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con STIVARGA® después de una perforación gastrointestinal o fístula.

Complicaciones de la cicatrización de heridas

No se han realizado estudios formales sobre el efecto de STIVARGA® 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 STIVARGA® por razones de precaución en pacientes que se realizarán procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica es limitada en cuanto al momento de reiniciar la terapia después de una intervención quirúrgica mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar la terapia con STIVARGA® 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 STIVARGA®. 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 STIVARGA® o, en casos graves o persistentes, la suspensión permanente de STIVARGA®. (ver "Posología y Forma de Administración" subsección "Modificación de la Dosis")

Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio

STIVARGA® 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 STIVARGA® 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

0627



de STIVARGA® 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 STIVARGA® 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 STIVARGA®.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de STIVARGA® 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 puede 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 STIVARGA® en pacientes pediátricos.

Ancianos (mayores de 65 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de STIVARGA® 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.

P. J. J. J. J. J.
VALERIA WILHEFGER
FARMACEUTICA
ADDERADA
PLB Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3152
VERONICA CASANO
CO-DIRECTORA TECNICA
MERCADERES PROCESSIONAL 13119

0627



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, CYP2C19, CYP2C11, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 a concentraciones que se alcanzan *in vivo* en estado de equilibrio (concentración

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 1652
VERÓNICA C. SARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MÉTRICA

VALERIA MILICIC
FARMACÉUTICA
APODERADA

0627



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")

Antibióticos

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de Stivarga 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 Stivarga 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 Stivarga 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 Stivarga 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.

VALERIA WILDFELDER
FARMACIA WILDFELDER
APROBADA

WILDFELDER S.A.
CALLE DEL PEREZ 3652
SAN VICENTE CASARO
SISTEMA DE REGISTRO TECNICO
DE PROFESIONALES PROFESIONAL 13119

PLB_Stivarga_CCDS 07

0627



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 4: reacciones adversas al medicamento informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con STIVARGA®.

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 Hipocalcemia 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	Trastornos del gusto Boca seca	Perforación gastrointestinal*	

V
d
BAYER S.A.
VALERIA WILFELGER
FARMACIA PLB Stivarga_CCDS 07
APOZERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERÓNICA CARRO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Página 19 de 37
METOPROLOLOL 50mg/50mg/100mg/150mg/200mg/300mg/400mg/500mg/600mg/800mg/1000mg/1200mg/1400mg/1600mg/1800mg/2000mg/2200mg/2400mg/2600mg/2800mg/3000mg/3200mg/3400mg/3600mg/3800mg/4000mg/4200mg/4400mg/4600mg/4800mg/5000mg/5200mg/5400mg/5600mg/5800mg/6000mg/6200mg/6400mg/6600mg/6800mg/7000mg/7200mg/7400mg/7600mg/7800mg/8000mg/8200mg/8400mg/8600mg/8800mg/9000mg/9200mg/9400mg/9600mg/9800mg/10000mg

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
	Vómitos Náuseas	Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	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 eritodisestesia 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 Stivarga. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con Stivarga fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 16.9%), más notablemente epistaxis (7.6%). Los eventos mortales en pacientes tratados con Stivarga 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 Stivarga 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 Stivarga fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 22.9%) e

✓ VALERIA WILBERGEL
FARMACÉUTICA
APODPLB Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO CUTIÉREZ 3552
VERÓNICA CASARÓ
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 11118
Página 20 de 37

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 Stivarga en comparación con el 0.6% en el grupo de placebo).

Reacción de la piel de manos y pies: En los dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con Stivarga en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 45.2% frente a 7.1%, CRC y 66.7% frente a 15.2%, GIST). En ambos estudios clínicos, la mayoría de los casos de HFSR en pacientes tratados con Stivarga 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 HFSR 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 Stivarga 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 Stivarga 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 Stivarga 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.

Lesión hepática grave

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

Alteraciones en los análisis de laboratorio

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en el ensayo de fase III controlado con placebo se muestran en la Tabla 4 y en la Tabla 1: resultados de eficacia del estudio CORRECT

(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)	STIVARGA® más el mejor cuidado de apoyo (best supportive care, BSC) (N=500)	Placebo más el BSC (N=253)
PLB_Stivarga_CCDS 07		

Handwritten notes and signatures on the left margin, including 'V', 'd', and 'PLB_Stivarga_CCDS 07'.

0627



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)	STIVARGA® 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 hepatobiliares						
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.

En comparación con el ensayo clínico de fase III global en pacientes con CRC (CORRECT), en el que se inscribieron principalmente pacientes caucásicos (~80%), se observó una mayor incidencia de aumentos en las enzimas hepáticas en pacientes tratados con Stivarga en el ensayo clínico de fase III en pacientes asiáticos con CRC (CONCUR), en el que se inscribieron principalmente pacientes de Asia Oriental (>90%):

Tabla 4a: Anomalías en la prueba de enzimas hepáticas emergentes del tratamiento informadas en el ensayo clínico de fase III controlado con placebo en pacientes asiáticos con CRC metastásico (CONCUR)

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3052
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13118

0627



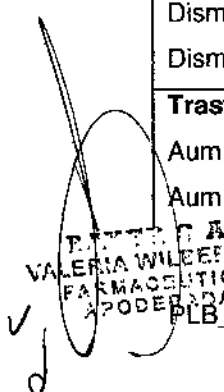
Parámetro de laboratorio, (en % de muestras investigadas)	Stivarga más el BSC [§] (N=136)			Placebo más el BSC [§] (N=68)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
Aumento de la bilirrubina	66.7	7.4	4.4	32.8	4.5	0.0
Aumento de la AST	69.6	10.4	0.7	47.8	3.0	0.0
Aumento de la ALT	54.1	8.9	0.0	29.9	1.5	0.0

[§] Mejor atención de apoyo

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

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)	Stivarga 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


 VALERIA WILHELGER
 FARMACÉUTICA
 APODEADA
 PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
 RICARDO GUTIERREZ 3052
 VERÓNICA CASARÓ
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL 13132

0627



Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga 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*
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

SOBREDOSIFICACIÓN

La dosis más alta de STIVARGA® 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 STIVARGA®. En caso de que se sospeche una sobredosis, debe interrumpirse inmediatamente el STIVARGA®, un profesional médico debe implementar el mejor cuidado de apoyo, y el paciente debe quedar en observación hasta su estabilización clínica.

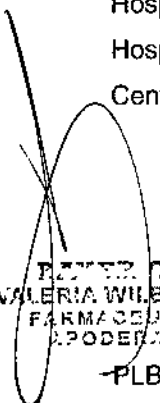
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

en Argentina:

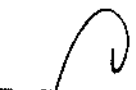
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

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

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.


 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 APODERADA

-PLB_Stivarga_CCDS 07


 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIÉRREZ 3652
 VERÓNICA CASARO
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL 13119



0627

DATOS FARMACÉUTICOS

Vida útil

Mantenga el frasco cerrado herméticamente después de abrirlo por primera vez. Se ha demostrado que, una vez abierto el frasco, el medicamento se mantiene estable durante 7 semanas. Después de ese momento, el producto debe descartarse.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene en el empaque original, a fin de protegerlo contra la humedad.

Mantenga el desecante en el frasco.

Instrucciones de uso/manipulación

Presione la tapa hacia abajo siguiendo las instrucciones que se indican en ésta, mientras la gira hacia la izquierda. Mantenga el frasco cerrado herméticamente después de abrirlo por primera vez.

No debe consumirse la cápsula del desecante.

Debe desecharse cualquier medicamento no utilizado o material de desecho, de conformidad con los requisitos locales.

PRESENTACIÓN


STIVARGA®: caja con 1 frasco con 28 comprimidos recubiertos y caja con 3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno.

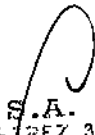
No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

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

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 25 °C.

Mantener este y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.


BAYER S.A.
VALERIA WILBEFFER
FARMACÉUTICA
APODERADA


BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MOTELHOMES PARRILLAS 13119

0627



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STIVARGA®

REGORAFENIB 40 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

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 Stivarga.

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 STIVARGA®?

- Informe al médico si cree que está embarazada, podría o planea estarlo ya que STIVARGA® 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 STIVARGA®

¿Qué es STIVARGA® y para qué se utiliza?

Stivarga 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.

Stivarga se usa para tratar:

- el cáncer de colon, el cáncer rectal que se ha diseminado a otras partes del cuerpo en pacientes que han recibido otros tratamientos (quimioterapia basada en fluoropirimidina, una

VALERIA WILDFERGER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO CORDERO 3852
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
METRIEMPO DEBERIENNE 1519

0627



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)

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona Stivarga o por qué le recetaron este medicamento, por favor consulte a su médico.

Lo que necesita saber antes de tomar STIVARGA

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Stivarga.

Tenga especial cuidado con Stivarga

- **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 Stivarga puede derivar en un riesgo más alto de problemas hepáticos. Antes del tratamiento con Stivarga y durante este, su médico le realizará análisis de sangre para monitorear su función hepática. Si su función hepática se encuentra deteriorada gravemente, no debe tratarse con Stivarga, ya que no hay datos sobre el uso de Stivarga en pacientes con deterioro grave de la función hepática.
- **si tuvo o tiene problemas de sangrado** y si está tomando warfarina o algún otro medicamento que haga que la sangre sea menos espesa para prevenir coágulos de sangre. El tratamiento con Stivarga puede derivar en un riesgo más alto de sangrado. Antes de comenzar con Stivarga, su médico podría decidir realizarle análisis de sangre. Stivarga puede ocasionar sangrado grave en el sistema digestivo como estómago, garganta, recto o intestino, o en los pulmones, riñones, boca, vagina y/o cerebro. Obtenga ayuda médica de inmediato, si tiene los siguientes síntomas: tiene sangre en las heces o heces negras, sangre en la orina, dolor de estómago, tose o vomita sangre.
- **si tiene dolor torácico o problemas cardíacos**. Antes de comenzar con Stivarga y durante el tratamiento, su médico verificará qué 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 cardíaco o menor flujo sanguíneo al corazón: molestia o dolor de pecho que pueda extenderse del pecho a los hombros, los brazos, la espalda, el cuello, los dientes, las

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

BEYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ V52
VERONICA G.S.P.F.O.
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 19117

mandíbulas o el estómago y que pueden ir y venir; falta de aliento, aparición repentina de sudoración con frío, piel húmeda, sensación de mareos o de desmayo.

- **Si desarrolla una cefalea grave y persistente, alteraciones visuales, mareos o estado mental alterado** (tal como confusión, pérdida de memoria o desorientación), esto puede asociarse con aumento de la presión arterial comuníquese con su médico inmediatamente.
 - **si tiene problemas de estómago e intestinos graves**, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento con Stivarga. Busque ayuda médica de inmediato, si tiene los siguientes síntomas: dolor estomacal o intestinal severo o dolor de estómago o intestinal que no cede, vomita sangre, tiene heces rojas o negras.
 - **si tiene presión arterial alta**. Stivarga puede aumentar la presión arterial, y su médico vigilará 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**. Stivarga puede afectar el modo en que cicatrizan sus heridas y podría tener que ser interrumpido temporalmente antes de la cirugía y hasta que su herida cicatrice.
 - **si experimenta problemas en la piel**. Stivarga 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 Stivarga, 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 Stivarga

- **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando, 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 Stivarga o Stivarga 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:

VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
ARODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAVER S.A.
RICARDO QUIROGA 2052
VERÓNICA GARRER
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13418

- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; medicamentos típicamente utilizados para tratar infecciones fúngicas.
- Rifampicina, claritromicina, telitromicina; neomicina y otros antibióticos y medicamentos típicamente usados para tratar infecciones bacterianas.
- Fenitoína, 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 o femprocoumona, medicamentos típicamente utilizados para hacer que la sangre sea menos espesa.
- Hierba de San Juan (medicamento obtenido sin receta); tratamiento a base de hierbas para la depresión.

Administración de Stivarga con alimentos y bebidas

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

Embarazo, lactancia, fertilidad

Embarazo y fertilidad:

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

Evite quedarse embarazada mientras esté en tratamiento con Stivarga, 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.

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

Lactancia:

- **No debe amamantar a su bebé durante el tratamiento con Stivarga**, 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.**

VALERIA WILDFELDER
FARMACEUTICA
APODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 0052
VERÓNICA CASARÓ
COORDINADORA TÉCNICA
MATRÍCULA 00111019



0627

Cómo tomar Stivarga

Tome siempre Stivarga 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 Stivarga de 40 mg (160 mg de regorafenib) por día. Su médico puede cambiar la dosis. Tome la dosis de Stivarga que su médico le recete.

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

Stivarga 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 Stivarga. Si su función hepática está gravemente deteriorada, no deben tratarlo con Stivarga, ya que no hay datos sobre el uso de Stivarga 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 Stivarga en pacientes con una función renal gravemente deteriorada.

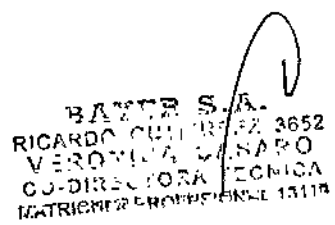
Si toma más Stivarga de lo que debería

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 Stivarga.

Tomar demasiado Stivarga podría hacer que algunos efectos secundarios o sean más graves, en especial:

- Reacciones en la piel (erupción, ampollas, enrojecimiento, dolor, inflamación, picazón o descamación de la piel).
- Disfonía (cambios en la voz o ronquera).
- Diarrea (heces fecales frecuentes o sueltas).
- Inflamación de la mucosa (llagas en la boca).


 VALERIA WILBERG
 FARMACEUTICA
 APPDERADA
 PLB_Stivarga_CCDS 07


 BAYER S.A.
 RICARDO CUIRRE #23652
 VERÓNICA CASARÓ
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA PROFESIONAL 13118

0627

- Boca seca.
- Disminución del apetito.
- Hipertensión (presión arterial alta).
- Fatiga (cansancio excesivo).

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

En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si olvida tomar Stivarga

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

Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, Stivarga 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 Stivarga puede derivar en un riesgo más alto de problemas hepáticos graves. Solicite ayuda médica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

- Coloración amarillenta de la piel y en el blanco de los ojos.
- Orina oscura.
- Náusea o vómitos
- Confusión y/o desorientación.

✓
VALERIA WILDFELGER
FARMACÉUTICA
APODERADA
PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 1652
VERÓNICA CASANO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 10319



0627

Estos podrían ser signos de lesión hepática grave.

Sangrado:

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

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

Estos pueden ser signos de sangrado.

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

Solicite ayuda médica inmediatamente si presenta los siguientes síntomas:

- Dolor de estómago (abdominal) intenso o dolor de estómago 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 Stivarga (pueden afectar a 3 o más de cada 10 personas) incluyen:

Handwritten signature
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
APODERADA
PLB_Stivarga_CCDS 07

Handwritten signature
BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
VERONICA CASARO
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA PROFESIONAL 13118



- Astenia/fatiga (debilidad, falta de fuerza y de energía, cansancio excesivo y somnolencia inusual).
- Reacción cutánea de manos y pies (enrojecimiento, dolor, ampollas e 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 Stivarga indicados por frecuencia

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

- Infección.
- Trombocitopenia (reducción en la cantidad de plaquetas sanguíneas, caracterizada por la formación de moretones o sangrado con facilidad).
- Anemia (reducción en la cantidad de glóbulos rojos).
- Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos.
- 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.
- Náuseas (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.

PLB_Stivarga_CCDS 07

VALERIA WILDFELDER
FARMACEUTICA
APODERADA

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 52 3652
VERONICA C. RINCO
CO-DIRECTORA TECNICA
EXTRINSECA PROFESIONAL 13119



0 6 2 7

- Alopecia (pérdida 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)

VALERIA WILDFELGER
FARMACEUTICA
AFODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

RAYTR S.A.
RICARDO GUT. # 302 0052
VERONICA CUNERO
CO-DIRECTORA TECNICA

0627



- 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 necrólisis 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 STIVARGA®?

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 Stivarga 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.

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO CORTI R. 12 3052
VERONICA CRISTINA
CO-DIRECTORA REGIONAL
MATEMÁTICA REGISTRO N.º 11

Página 35 de 37

✓
d

0627



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

¿Cuáles son los componentes de STIVARGA®?

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

Componentes inactivos: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, povidona, sílice coloidal anhídrida, y laca rosa (compuesta por: óxido de hierro rojo (e 172), óxido de hierro amarillo (e 172), lecitina (soja), macrogol 3350, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio (e 171)).

PRESENTACION

Caja con 1 frasco con 28 comprimidos recubiertos y caja con 3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno. Todos los comprimidos son rosa claro y ovalados, con la inscripción "BAYER" en un lado y "40" del otro lado.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER LEJOS 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"

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen - Alemania.

En Argentina:

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) -

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57215

Fecha de última revisión:

Versión: CCDS 7

Venta bajo receta archivada

VALERIA WILHEFGER
FARMACÉUTICA
AFODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA CASARO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA PROFESIONAL 13115

0627



PROYECTO DE ROTULO

STIVARGA®

REGORAFENIB 40 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

STIVARGA® 40 mg

Cada comprimido recubierto contiene: regorafenib 40 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, povidona, sílica coloidal anhidra, laca rosa (compuesta por: óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), lecitina (soya), macrogol 3350, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco y dióxido de titanio (E171)).

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

STIVARGA®: caja con 1 frasco con 28 comprimidos recubiertos y caja con 3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

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

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 25 °C.

Mantener este y todos los medicamentos lejos del alcance de los niños.

©Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer Pharma AG, Leverkusen - Alemania.

En Argentina:

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) -

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57215

VALERIA WILMEGER
FARMACÉUTICA
AFODERADA

PLB_Stivarga_CCDS 07

BAYER S.A.
RICARDO GUTIÉRREZ 3652
VERÓNICA GALATO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MULTIPROFARMACIA S.A. 13179