



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

DISPOSICIÓN N° 4736

BUENOS AIRES, 23 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003913-13-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BAYER S.A., en representación de BAYER PHARMA AG, solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN N° 4736

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que mediante Expediente N° 1-47-3913-13-1 la firma BAYER S.A. presentó un Plan de Gestión de Riesgo que deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto



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

DISPOSICIÓN N° 4736

1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial STIVARGA y nombre/s genérico/s REGORAFENIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por BAYER S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
“ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD,



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

DISPOSICIÓN N° 4736

CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente, y presentar el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º - Establécese que la firma BAYER S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,



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

DISPOSICIÓN N° **4 7 3 6**

conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-003913-13-1

DISPOSICIÓN N°: **4 7 3 6**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4736

Nombre comercial: STIVARGA

Nombre/s genérico/s: REGORAFENIB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BAYER PHARMA AG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: KAISER WILHELM ALLEE D
51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

País de Consumo incluido en el Anexo en el Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA

País de Procedencia incluido en el Anexo en el Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 8 ENTRE 3 Y 5,
PARQUE. INDUSTRIAL PILAR, PILAR PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: STIVARGA.

Clasificación ATC: L01XE21.



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

4736

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON CANCER COLORRECTAL METASTASICO (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.

Concentración/es: 40 mg de REGORAFENIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REGORAFENIB 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.60 mg, POVIDONA 160 mg, CROSCARMELOSA SODICA 154 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 100 mg, LACA ROJA 12 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 2.40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BAYER PHARMA AG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: KAISER WILHELM ALLEE D



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

51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

País de Consumo incluido en el Anexo en el Anexo I del Decreto 150/92:

CANADA

País de Procedencia incluido en el Anexo en el Anexo I del Decreto 150/92:

ALEMANIA

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE 8 ENTRE 3 Y 5,
PARQUE. INDUSTRIAL PILAR, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **4736**

M
H

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4736

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4736



PROYECTO DE PROSPECTO

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 sódica, estearato de magnesio, povidona, sílice coloidal anhidrida, 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.

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 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*.

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 380 - (P1605HD) MIVRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
C.C.A. PCIA. BS. AS. N° 13.527

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
MADERADA



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.

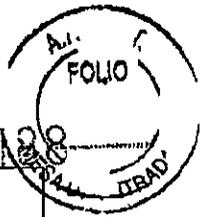
La adición de STIVARGA® al BSC tuvo como resultado una supervivencia significativamente más larga en comparación con el placebo más el BSC con un índice de riesgos (HR) de 0,774 (p=0.005178 prueba de rangos logarítmicos estratificados) y una mediana de OS de 6,4 meses en comparación con 5,0 meses [intervalo 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 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

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
EDUARDO GUTIERREZ 3602 (31005EH0) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
MATRICULA PONA. BS. AS. N° 13.527

BAYER S.A.
VALERIA WILBERG
FARMACEUTICA
APODEADA



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)
Mediana de la supervivencia general	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 meses (5,9; 7,3)	5,0 meses (4,4; 5,8)
Mediana de la 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)

* Índice de riesgos <1 favorece a STIVARGA®

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

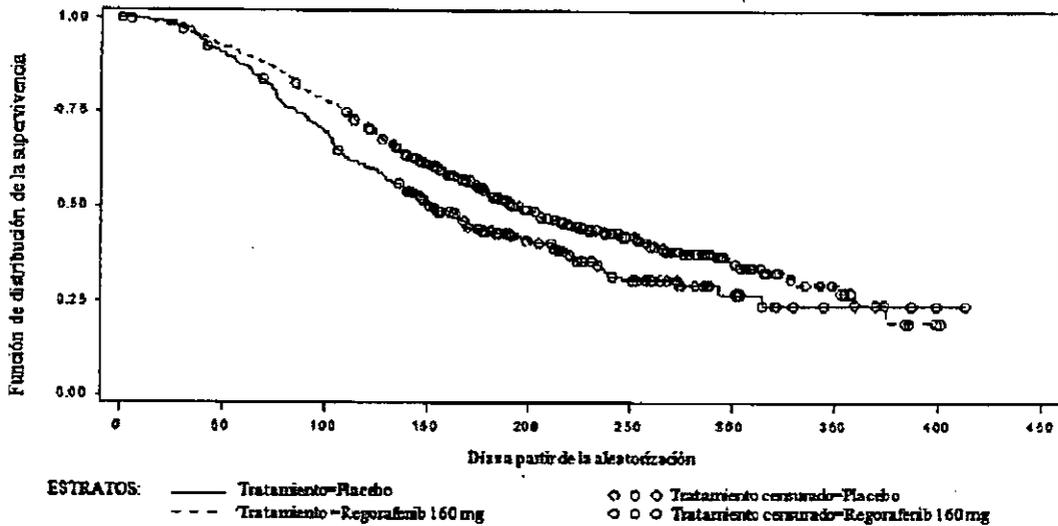
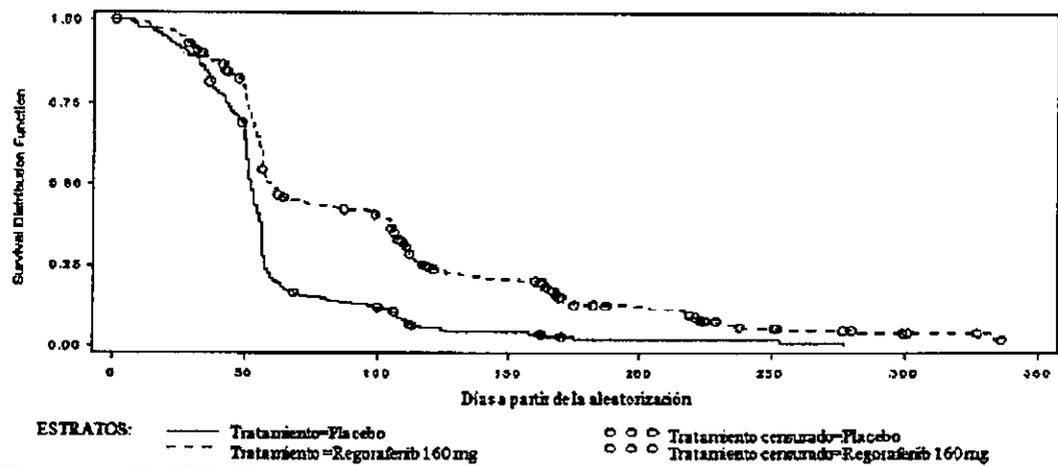


Figura 2: curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión.



BAYER S.A.
 PLB-Stivarga CCDS.053 ROLE
 FARMACUTICO
 DIRECCION TECNICO
 MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
 C/CA PETA. US. AS. N° 15. 17

BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 AFODERADA

Página 3 de 29

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

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.

CALLE GUERREROS 3652 - (B1605EHD) MUNRO

JOSE LUIS ROLE

FARMACÉUTICO

DIRECTOR TÉCNICO

MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343

CÓDIGO P.C.A. BS. AS. N° 13.027

BAYER S.A.

VALERIA WILBERG

FARMACÉUTICA

FARMACÉUTICA



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.

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).

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 MERCADO COMERCIAL 3652 (B1605EHD) MONTEVIDEO
 JUAN CARLOS ROLLO
 FARMACÉUTICO
 CIRCUITO TECNICO
 AV. ITALIA NACIONAL N° 11.343
 MONTEVIDEO, BS. AS. N° 13.627

BAYER S.A. - Página 5 de 29
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 APROBADA



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 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

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 CAROLINO BILBERGER 2083 (B1605EHD) MUNRO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
 MATRÍCULA PCIA. BS. AS. N° 13.527

BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 ABONERADA

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 eritrodismestesia 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.
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 mejora 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

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 (B1505EH0) MURRO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL N° 11.343
 CUILA PCIA. BS. AS. N° 13.527

BAYER S.A. Página 7 de 29
 VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

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.ª aparición	Interrumpir el tratamiento con STIVARGA®. Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a <3 veces el ULN o al valor inicial. Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento 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**

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 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.

PLB_Stivarga_CCDS 05


 RICARDO GUTIERREZ (8527-10150880) MCMR
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL N° 11.343
 M.P. N° 13.177

BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APOCRADA
 Página 6 de 29

- Ancianos (mayores de 65 años)

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

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 hiperbilirubinemia 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.

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

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ JESÚS - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
N.º REG. P.º A. BS. AS. N° 13.527

BAYER S.A.
VALENTINA WILBERGER
FARMACÉUTICA
N.º REG. P.º A. BS. AS. N° 13.527

Página 9 de 29

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 eritrodismesia 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 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.

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 MUNDO-CUTICAR 3652 (B1605ERD) MUVRO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECCIÓN TÉCNICA
 MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
 C.A. PCIA. BS. AS. N° 13.227

BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 ALICERADA



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.

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
PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
MORRDO GUERRERZ 352 - (040580) NUÑERO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.343
CULACIA BS. AS. N° 13.327

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
ALYBERADA



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 uridín 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 exposición media (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 es un inhibidor de la BCRP y de la glucoproteína-P. 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).

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ SUAREZ (B) (USEM) MURRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL N° 11.543
MATRICULA PCIA. BS. AS. N° 13.127

BAYER S.A.
VALERIA ALBERGER
FARMACEUTICA
BARRIO BELLA VISTA



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 "¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.")

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.

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.

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 Infecciones	Infección			
Neoplasias benignas, malignas e Inespecíficas				Queratoacantoma/Carcinoma cutáneo de células escamosas

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 GUARDO CUTIERRÉZ 3652 (81605EHD) MURRO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL N° 11.343
 Cedula P.N.A. B.S. AS. N° 13.527

BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
(Incluidos quistes y pólipos)				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
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 Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal	
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirubinemia	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	Astenia/ fatiga Dolor			

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 RICARDO CORTIARREZ 3652 (BIB. SEHO) MUNICIPIO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL N° 11.343
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.177

BAYER S.A. Página 15 de 29
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 N° 3252/16



Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
de administración	Fiebre Inflamación de la mucosa			
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de la amilasa Aumento de la lipasa Índice internacional normalizado anormal		

*Se han informado casos mortales

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

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

Descripción de reacciones adversas selectas

Hemorragia: En dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de eventos de hemorragia/sangrado 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 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 Stivarga 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 Stivarga en comparación con el 7.1% de los pacientes que reciben placebo. La mayoría de los casos de reacciones cutáneas de manos y pies 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). La incidencia de reacción cutánea de manos y pies de Grado 3 fue del 16.6% (CRC).

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 PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EMD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
LA PCIA. BS. AS. Nº 10.227

BAYER S.A.
VALERIA WALBERGER
FARMACEUTICA
APODOCRADA

4736



con el 7.9% de los pacientes que reciben placebo. 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). La incidencia hipertensión de Grado 3 fue del 7.6%.

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 5.

Tabla 5: 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	2,6	0
Disminución del recuento plaquetario	40,5	2,4	0,4	18,8	0,4	0
Disminución del recuento de neutrófilos	2,8	0,6	0	0	0	0
Disminución del recuento de linfocitos	54,1	9,3	0	34,4	3,2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del calcio	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Disminución del potasio	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Disminución del fosfato	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
Trastornos hepato biliares						
Bilirrubina elevada	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Aumento de la AST	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Aumento de la ALT	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	59,7	0,4	0	34,1	0,4	0
Investigaciones						
Aumento del Índice Internacional normalizado (International Normalized Ratio, (INR)**	23,7	4,2	-	16,6	1,6	-
Aumento de la lipasa	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6
Aumento de la amilasa	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4

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

** Índice Internacional normalizado.

- No hay grado 4 denotado en Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), Versión 3.0.

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 (SUCURSAL) MUNDI
 JOSÉ LUIS RUZE
 FARMACIA
 DISTRIBUCIÓN
 N.º 11 343
 N.º 13.327

BAYER S.A.
 VALERIA VILGGER
 FARMACIA
 AUTORIZADA
 página 17 de 29



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, distonía, 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.

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 28 días. 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.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 MONTEVIDEO CUTIÉRREZ 1332 - (8160560) MONT.
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL Nº 11.343
 LA PLATA BS. AS. Nº 13.127

BAYER S.A.
 VALERIA W. BERGER
 FARMACÉUTICA
 LA PLATA

4736



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.

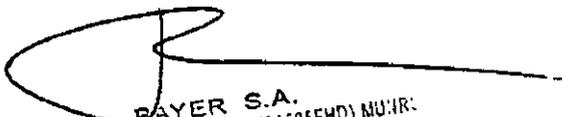
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

Fecha de última revisión:

Venta bajo receta archivada

CCDS v 5.0


BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL Nº 11.343
MATRICULA PCIA. BS. AS. Nº 13.227


BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACÉUTICA
APODERADA



Información para los Pacientes

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.

¿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 y 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 o el de intestino que se ha diseminado a otras partes del cuerpo en pacientes que han recibido otros tratamientos (quimioterapia basada en fluoropirimidina, una terapia contra el factor de crecimiento del endotelio vascular [anti-VEGF] y si presentan el gen KRAS de tipo silvestre o no mutado, con una terapia contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico [anti-EGFR]).

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

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 CARRO CUTERREZ 3502 - (B-605FHC) MUNICIPIO
 JOSÉ LUIS BOLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
 LA POCA. OS. AS. N° 13.527

BAYER S.A. Página 20 de 29
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 APODERADA



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 de: coloración amarillenta de la piel y en el 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 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 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 desarrolla cefalea grave y persistente y/o alteraciones visuales**, 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 (abdominal) severo o dolor de estómago que no cede, vomita sangre, tiene heces rojas o negras.
 - **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. 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.
 - **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 hasta que su herida cicatrice.
- **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").

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
 A POIA BS. AS. N°

BAYER S.A.
 VALENTIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA



Otros medicamentos y Stivarga

- **Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los medicamentos adquiridos sin receta o incluso de venta libre, como vitaminas o suplementos alimenticios.

Algunos medicamentos podrían afectar el modo en que actúa Stivarga o Stivarga podría afectar cómo actúan otros medicamentos y podría causar efectos secundarios graves. En especial, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; medicamentos típicamente utilizados para tratar infecciones fúngicas.
- Rifampicina, claritromicina, telitromicina; medicamentos típicamente usados para tratar infecciones bacterianas.
- Fenitoína, carbamazepina o fenobarbital; medicamentos típicamente utilizados para tratar la epilepsia (convulsiones).
- Metotrexate; medicamento típicamente utilizado para tratar el cáncer.
- Dígoxina; medicamento típicamente utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca.
- Warfarina, medicamentos típicamente utilizados para hacer que la sangre sea menos espesa.

Administración de Stivarga con alimentos y bebidas

Consulte las Instrucciones en la sección "Cómo tomar Stivarga".

Tenga en cuenta lo siguiente:

Jugo de pomelo

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.

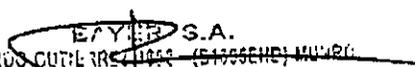
Si tiene probabilidades de quedar embarazada, debe utilizar algún anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos ocho semanas después de haber completado el tratamiento.

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.**

PLB_Stivarga_CCDS 05


 EYER S.A.
 RICARDO GUTIÉRREZ (SUSCRIBO) MURCO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL N° 11 743
 BUENOS AIRES, ARGENTINA


 BAYER S.A.
 VALERIA ALBERBER
 FARMACEUTICA
 APODOGRADA



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 después de una comida liviana (baja en grasas). Los comprimidos deben tragarse enteros con agua después de una comida ligera. No debe tomar Stivarga junto con jugo de toronja.

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.

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).

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 GUAYAMA, P.R. 3652 (BIROSEHO) MUNRO
 JOSÉ LUIS MOLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL Nº 11.343
 LA POYA, B.S. AS. Nº 1

BAYER S.A.
 VALE LA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 LA POYA



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

Si olvida tomar Stivarga

Si olvida una dosis, tómela 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 signos:

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.
- Confusión y/o desorientación.

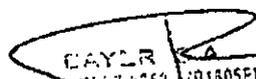
Estos podrían ser signos de lesión hepática grave.

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.

PLB_Stivarga_CCDS 05


 BAYER S.A.
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACEUTICO
 DIRECTOR TECNICO
 MATR. LA NACIONAL N° 11.343


 BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACEUTICA
 APODERADA

- Tos/vómitos con sangre.

Estos pueden ser signos de sangrado.

Perforación gastrointestinal (intestino) o fístula (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 fístula (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 pacientes) incluyen:

- 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).
- 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

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).

PLB_Stivarga_CCDS 05

EYER S.A.
 ...CIRUJ ... 35124 (013005FD) MU'RO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL N° 11 343
 LA OCIA ES. AS. N°

BAYER S.A.
 VALERIA WINBERGER
 FARMACÉUTICA
 APODERADA



- Estomatitis y/o inflamación de la mucosa (boca seca o dolorosa, lengua dolorosa, llagas en la boca).
- Náuseas (sentirse enfermo).
- Vómitos.
- 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).
- Erupción de la piel.
- Alopecia (pérdida del cabello).
- Astenia/fatiga (cansancio excesivo y somnolencia inusual).
- Dolor.
- Fiebre.
- Pérdida de peso.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Temblores.
- Trastornos del gusto.
- Boca seca.
- Reflujo gastroesofágico (acidez).
- Gastroenteritis (dolor de estómago).
- Piel seca.
- Erupción (descamación) exfoliativa.
- 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).
- Hipocalemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia (niveles bajos de potasio, fosfato, calcio, sodio o magnesio 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).
- Índice Internacional Normalizado anormal (afección de la coagulación de la sangre).
- Aumento en la amilasa y la lipasa (niveles altos de determinadas enzimas que intervienen en la digestión).
- Hipotiroidismo (disminución de la actividad de la glándula tiroidea).
- Hiperuricemia (nivel alto de ácido úrico en la sangre).

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
 C/ JOSÉ LUIS ROLE
 11010 BILBAO
 VISITACIONES Y SERVICIOS
 FARMACÉUTICOS S.L.

BAYER
 VALERIA WILSON
 FARMACÉUTICA
 BILBAO

Página 26 de 29



Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- 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).

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, confusión, convulsiones y pérdida de la visión relacionados o no con presión arterial alta).

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®?

Manténgase fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

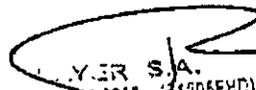
Almacene Stivarga en el empaque original para protegerlo de la humedad.

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 28 días.

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.

PLB_Stivarga_CCDS 05


 BAYER S.A.
 (1905EMD) MUNRO
 JOSE LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 DIRECCIÓN Nº 1-123


 BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 MODERADA



¿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 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)).

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.

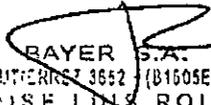
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No.

Fecha de última revisión:

Venta bajo receta archivada


 BAYER S.A.
 RICARDO GUTIÉRREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO
 JOSÉ LUIS ROLE
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL N° 11.343
 LA PCIA. BS. AS. N° 13.527


 BAYER S.A.
 VALERIA WILBERGER
 FARMACÉUTICA
 AFILIADA

4736



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.

PLB_Stivarga_CCDS 05

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) - MUNRO
JOSE LUIS ROLE
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
MATR. N.º 11.143

BAYER S.A.
VALERIA WILBERGER
FARMACEUTICA
AUTORIZADA
Página 29 de 29



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003913-13-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4736, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por BAYER S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: STIVARGA

Nombre/s genérico/s: REGORAFENIB

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BAYER PHARMA AG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: KAISER WILHELM ALLEE D
51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

País de Consumo incluido en el Anexo en el Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA

País de Procedencia incluido en el Anexo en el Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 8 ENTRE 3 Y 5,
PARQUE. INDUSTRIAL PILAR, PILAR PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: STIVARGA.

Clasificación ATC: L01XE21.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON CANCER COLORRECTAL METASTASICO (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.

Concentración/es: 40 mg de REGORAFENIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: REGORAFENIB 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.60 mg, POVIDONA 160 mg, CROSCARMELOSA SODICA 154 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 100 mg, LACA ROJA 12 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 2.40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCOS DE HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 28 Y 84 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: BAYER PHARMA AG

Domicilio de los establecimientos elaboradores: KAISER WILHELM ALLEE D
51368 LEVERKUSEN, ALEMANIA

País de Consumo incluido en el Anexo en el Anexo I del Decreto 150/92:
CANADA

País de Procedencia incluido en el Anexo en el Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE 8 ENTRE 3 Y 5,
PARQUE. INDUSTRIAL PILAR, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a BAYER S.A., en representación de BAYER PHARMA AG. el
Certificado Nº **57215**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los
_____ días del mes de 23 JUL 2013 de _____, siendo su vigencia
por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **4736**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.