



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-139712311-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-139712311-APN-DGA#ANMAT 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; aprobado por Certificado N° 57.215.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BAYER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

STIVARGA / REGORAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, REGORAFENIB 40 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2024-58486023-APN-DERM#ANMAT – IF-2024-58486395-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-58485916-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-58487663-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.215, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-139712311-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.06.12 18:29:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.12 18:29:42 -03:00

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 anhídrida, y laca rosa.

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 (CCRm) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, y un tratamiento anti-VEGF, y, si presentan el gen RAS 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 mesilato de imatinib y malato de sunitib.

STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que han sido previamente tratados con sorafenib.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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}), metástasis (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e inmunidad tumoral (CSF1R). En particular, regorafenib inhibe la molécula KIT mutada, la principal inductora de oncogénesis en los tumores estromales gastrointestinales, y bloquea así la proliferación de células tumorales. En estudios preclínicos, el regorafenib ha demostrado una potente actividad antitumoral en un amplio espectro de modelos tumorales, incluidos modelos de tumores colorrectales, estromales gastrointestinales y hepatocelulares, que probablemente sea mediada por su efecto antiangiogénico y antiproliferativo. Además, el regorafenib redujo los niveles de macrófagos asociados al tumor y ha mostrado efectos antimetastásicos *in vivo*. Los metabolitos humanos

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 1 de 45

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

Cáncer colorrectal metastásico (CCRM)

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 (SG). Los criterios de valoración secundarios fueron supervivencia sin progresión (SLP), tasa de respuesta tumoral objetiva y tasa de control de la enfermedad.

En total, se aleatorizaron 760 pacientes en una proporción de 2:1 para recibir 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de 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 SG 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 o 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 (52%) recibieron 3 o menos líneas de tratamiento previas para la enfermedad metastásica. Las terapias incluyeron tratamiento con quimioterapia basada en fluoropirimidina, una terapia contra el VEGF y, si el paciente presentaba el gen KRAS de tipo silvestre, una terapia contra el EGFR.

La adición de STIVARGA® al BSC tuvo como resultado una supervivencia significativamente más larga en comparación con el placebo más el BSC con un valor-p de 0.005178 de la prueba de log rango estratificada, con un índice de riesgos (HR) de 0,774 [IC del 95%, 0.636, 0.942] y una mediana de SG de 6,4 meses en comparación con 5,0 meses (consulte la Tabla 1 y la Figura 1). La SLP 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 SG y la SLP 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. La tasa de respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) fue del 1% y el 0.4% para

STIVARGA® y pacientes tratados con placebo, respectivamente ($p=0.188432$, unilateral). La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alto en pacientes tratados con STIVARGA® (41.0% en comparación con 14.9%, $p<0.000001$, unilateral).

En un segundo estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CONCUR), se evaluó la eficacia y la seguridad de STIVARGA® en 204 pacientes asiáticos previamente tratados (>90% de Asia Oriental) con cáncer colorrectal metastásico que han progresado luego de no responder a la quimioterapia basada en fluoropirimidina. También se trató previamente a 122 pacientes en CONCUR con agentes dirigidos a VEGF o EGFR.

El criterio de valoración principal de eficacia fue la SG. 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 de 0.550 ($p=0.000159$ prueba de rangos logarítmicos estratificados) y una mediana de SG de 8.8 meses frente a 6.3 meses [IC del 95% 0.395, 0.765]. La SLP también fue significativamente más larga en pacientes que recibieron STIVARGA® más el BSC (índice de riesgos: 0.311, $p<0.000001$).

El perfil de seguridad de STIVARGA® más el BSC en el estudio CONCUR fue congruente con el perfil de seguridad observado en el estudio CORRECT.

Un tercer estudio, prospectivo, abierto, de un solo brazo, multicéntrico, de fase III B (CONSIGN) se llevó a cabo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado tras el tratamiento con las terapias estándar para confirmar la seguridad de STIVARGA® en una gran cohorte de pacientes ($n=2872$).

Los criterios de inclusión fueron los mismos que para el estudio CORRECT. El perfil de seguridad de STIVARGA® en el estudio CONSIGN fue consistente con el perfil de seguridad observado en los estudios CORRECT y CONCUR.

La mediana de la SLP, evaluada por los investigadores, fue de 2.7 meses (IC del 95% 2.6, 2.7) lo que fue comparable a la eficacia observada en los estudios previos de fase III.

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.

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 3 de 45

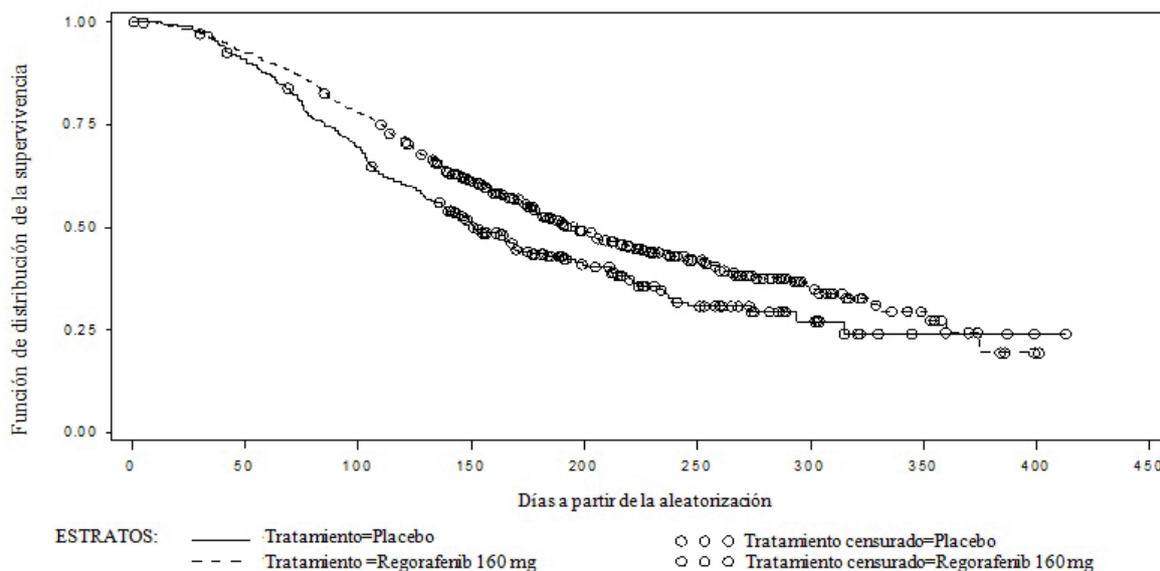
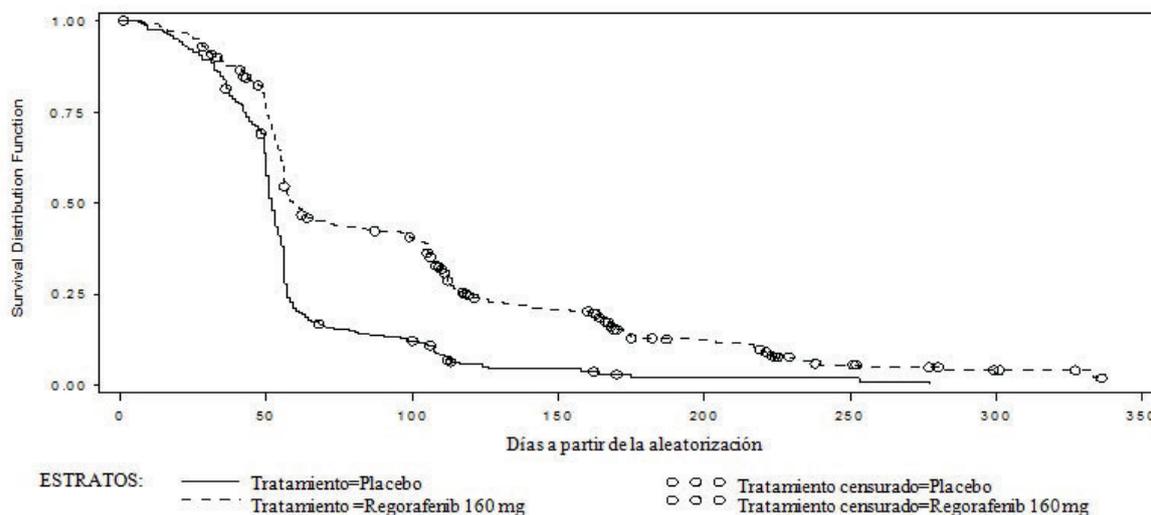


Figura 2: curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión.



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 (SLP) se realizó después de 144 eventos de SLP (evaluación a ciego central). También se evaluaron los criterios de valoración secundarios, incluidos el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) y la supervivencia general (SG) (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 o 1 al inicio. La mediana de tiempo general desde la progresión o la recaída más recientes hasta la aleatorización fue de 6 semanas.

El regorafenib más el BSC tuvieron como resultado una SLP 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 SLP media de 4.8 meses en comparación con 0.9 meses ($p < 0.000001$). Se redujo el riesgo relativo de progresión de la enfermedad o la muerte en aproximadamente 73.2% en los pacientes tratados con regorafenib en comparación con pacientes tratados con placebo (consulte la Tabla 2, Figura 3). El aumento de la SLP fue congruente independientemente de la edad, el sexo, la región geográfica, las líneas previas de tratamiento, 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 2).

El HR del análisis de la SG indicó una tendencia hacia un efecto positivo del tratamiento (HR = 0.772 [CI 95%, 0.423, 1.408]; $p=0.199$; la SG 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 2, Figura 4).

Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio GRID

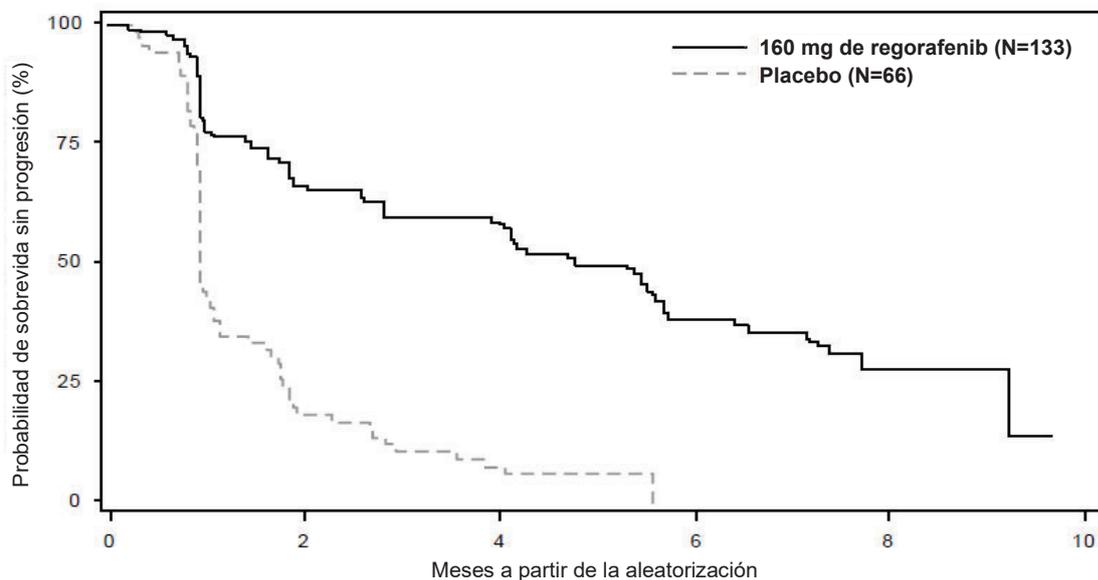
| Parámetro de eficacia | Índice de riesgos* (IC del 95%) | Valor de p (unilateral) | Mediana (IC del 95%) | |
|---|---------------------------------|-------------------------|---|--|
| | | | STIVARGA® más el BSC [§] (N=133) | Placebo más el BSC [§] (N=66) |
| supervivencia sin progresión | 0.268 (0.185, 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®

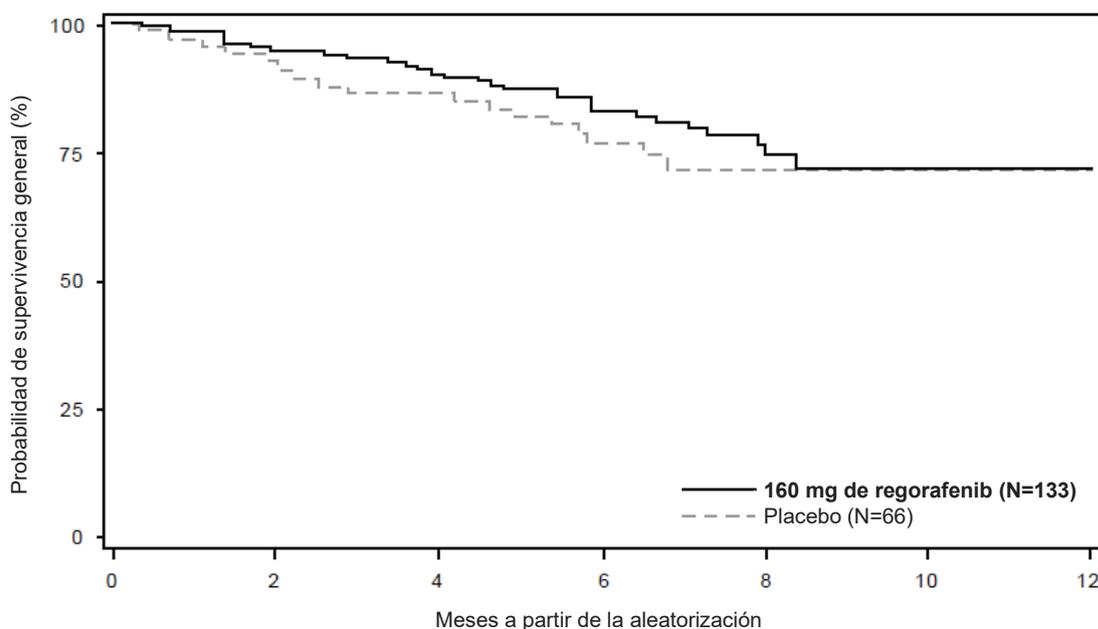
** NR: no alcanzado

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



| Pacientes en riesgo | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 |
|-----------------------|----|----|----|---|---|----|
| 160 mg de regorafenib | 82 | 72 | 27 | 9 | 0 | 0 |
| Placebo | 12 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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



| 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

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 6 de 45

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.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de STIVARGA® en un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo (Estudio "Regorafenib después de sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular" – RESORCE). El estudio enroló adultos con carcinoma hepatocelular Child Pugh A y estadio categoría B o C de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), con progresión documentada de la enfermedad después de sorafenib. La mediana de la duración del tratamiento anterior con sorafenib fue de 7,8 meses; los pacientes que interrumpieron permanentemente sorafenib debido a toxicidad o no pudieron tolerar dosis de 400 mg de sorafenib una vez al día no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 160 mg de regorafenib por vía oral una vez al día más el mejor cuidado de apoyo (BSC) o el placebo correspondiente más BSC durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó por región geográfica (Asia versus resto del mundo), el estado de desempeño ECOG (0 vs 1), niveles de alfa-fetoproteína (<400 ng/ml vs > 400 ng/ml), enfermedad extrahepática (presencia vs ausencia), e invasión macrovascular (presencia vs ausencia). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG). Las medidas de resultado adicionales fueron la sobrevida libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta tumoral total (TRT) y la duración de la respuesta según lo evaluado por los investigadores utilizando RECIST 1.1 y utilizando RECIST modificado (mRECIST) para CHC. Los pacientes continuaron la terapia con STIVARGA® hasta progresión clínica o radiológica de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las características de la población del estudio fueron una edad mediana de 63 años (rango 19 a 85 años); 88% hombre; 41% asiáticos, 36% blancos y 21% no informados; 66% tenían estado de desempeño ECOG (PS) de 0 y 34% tenían ED ECOG de 1; 98% tenían Child-Pugh A y 2% Child-Pugh B. Los factores de riesgo para la cirrosis subyacente incluyeron hepatitis B (38%), consumo de alcohol (25%), hepatitis C (21%) y esteatohepatitis no alcohólica (7%). La invasión vascular macroscópica o la diseminación tumoral extrahepática estuvieron presentes en el 81% de los pacientes. BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) fue estadio C en el 87% y estadio B en el 13% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron previamente sorafenib y el 61% recibió procedimientos previos de embolización transarterial loco-regional o quimioinfusión.

La adición de STIVARGA al BSC dio como resultado una sobrevida global significativamente mejor en comparación con el placebo más BSC con un índice de riesgo del 0.624 [IC del 95% 0.498, 0.782], $p=0.000017$ prueba de log rango estratificada, y una mediana de la OS de 10.6 meses frente a 7.8 meses (ver la tabla 3 y la figura 5).

La mediana de la OS desde el inicio del sorafenib en el grupo de tratamiento con STIVARGA fue de 26.0 meses [IC del 95% 22.6, 28.1] y 19.2 meses [IC del 95% 16.0, 22.8] en el grupo del placebo.

La PFS fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron STIVARGA más BSC, que en los pacientes que recibieron placebo más BSC con un índice de riesgo de 0.453 [IC del 95% 0.369, 0.555], $p < 0.000001$ prueba de log rango estratificada, y una PFS mediana de 3.1 meses frente a 1.5 meses (ver la tabla 3 y la figura 6).

La TTP fue significativamente mejor en pacientes que recibieron STIVARGA más BSC, que en los pacientes que recibieron placebo más BSC con un índice de riesgo del 0.439 [IC del 95% 0.355, 0.542], $p < 0.000001$ prueba de log rango estratificada, y una TTP mediana de 3.2 meses frente a 1.5 meses (ver la tabla 3).

Las ventajas de OS, PFS y TTP fueron constantes a lo largo de todos los subgrupos analizados.

La tasa de respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) fue del 11% para los pacientes bajo tratamiento con STIVARGA y del 4% para los pacientes bajo tratamiento con placebo ($p = 0.003650$).

La tasa de control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial y respuesta estable mantenidas por 6 semanas) fue significativamente superior en los pacientes bajo tratamiento con STIVARGA (65% frente a 36%, $p < 0.000001$). La calidad de vida relativa a la salud de los pacientes y los valores de utilidad sanitaria fueron medidos con los cuestionarios Hepatobiliares-FACT (FACT-HEP) y con los cuestionarios EQ-5D, respectivamente. No hubo ninguna diferencia clínicamente significativa entre STIVARGA y el placebo según lo medido por la puntuación total FACT-HEP, la puntuación del índice EQ-5D y EQ-5D VAS.

Tabla 3: Resultados de eficacia a partir del estudio RESORCE

| 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 general | 0.624 (0.498, 0.782) | 0.000017 | 10.6 meses (9.1, 12.1) | 7.8 meses (6.3, 8.8) |
| supervivencia sin progresión | 0.453 (0.369, 0.555) | <0.000001 | 3.1 meses (2.8, 4.2) | 1.5 meses (1.4, 1.6) |
| Tiempo transcurrido hasta la progresión** | 0.439 (0.355, 0.542) | <0.000001 | 3.2 meses (2.9, 4.2) | 1.5 meses (1.4, 1.6) |

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

* El índice de riesgos < 1 favorece a STIVARGA®

** Se basa en la evaluación del investigador de la respuesta tumoral por RECIST modificado.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general del estudio RESORCE

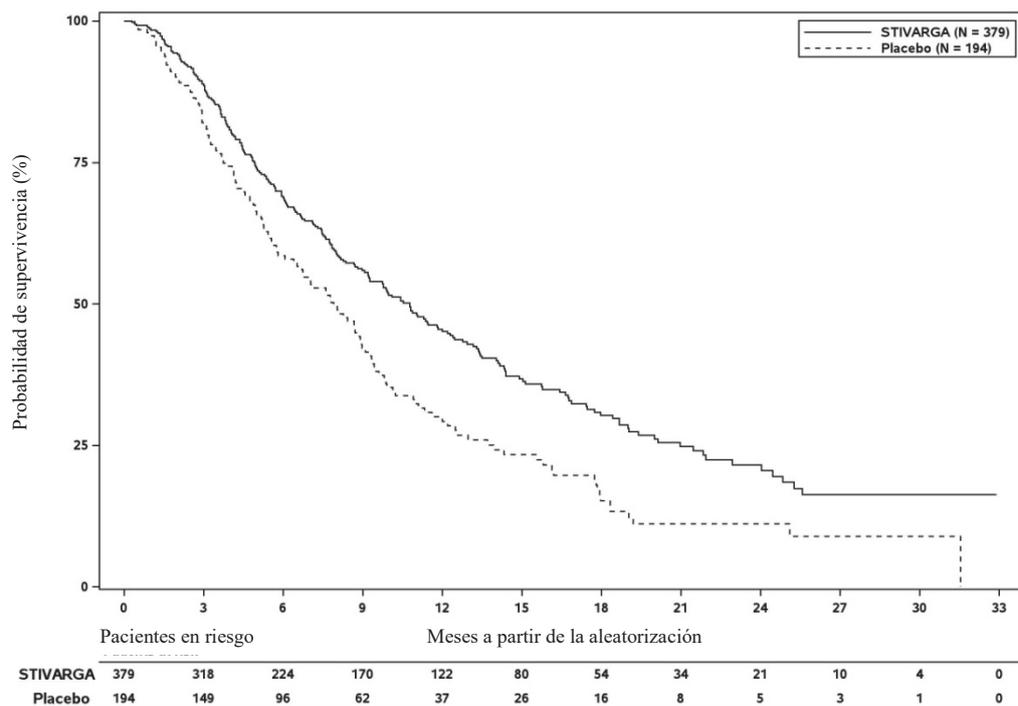
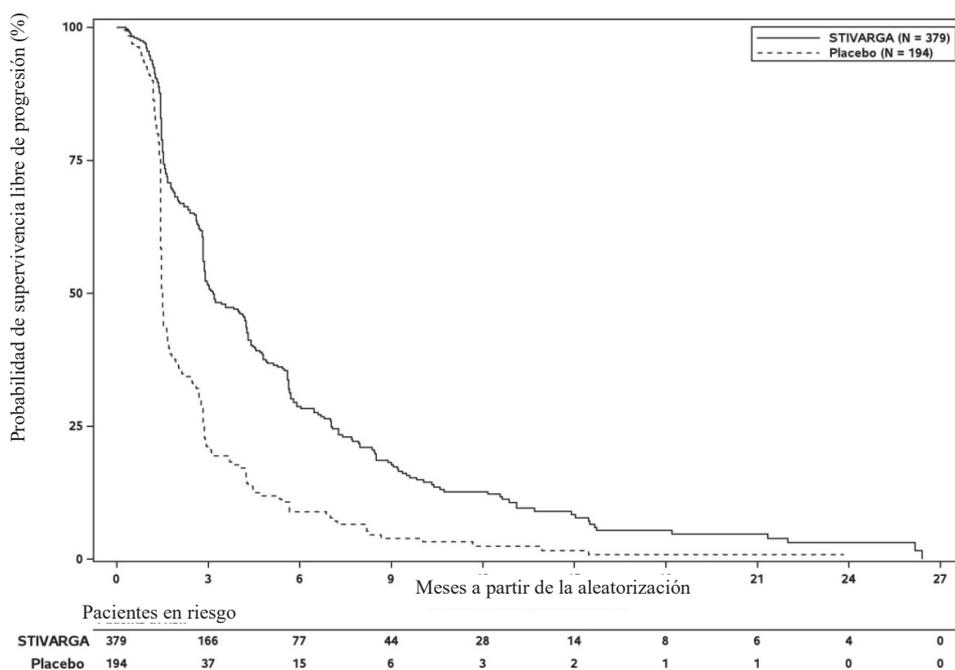


Figura 6. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (mRECIST)



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

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

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 9 de 45

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 M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil), fueron las más altas cuando se administraron después de un desayuno con bajo contenido graso (liviano), en comparación con un desayuno con alto contenido graso o con el estado de ayuno. La exposición para el regorafenib aumentó en 48% cuando se administró con un desayuno de alto contenido graso; y un 36% cuando se administró con un desayuno de bajo contenido graso, en comparación con el ayuno. Las exposiciones de los metabolitos M-2 y M-5 son más altas cuando se administra regorafenib con un desayuno con bajo contenido graso en comparación con el ayuno, y más bajas cuando se administra con una comida de alto contenido graso 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 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 (99.5%).

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

Eliminación

Después de la administración oral, la vida media de eliminación promedio para 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 glucuronidos. La excreción urinaria de glucurónicos disminuyó por debajo del 10% en condiciones de estado estable. El compuesto original encontrado en las heces podría provenir de la descomposición intestinal de los metabolitos conjugados, así como del medicamento no absorbido.

Linealidad/no linealidad

La exposición 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.

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

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

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

Electrofisiología cardíaca/prolongación del intervalo QT

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

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.

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.

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.

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 12 de 45

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, por sus siglas en inglés) /síndrome de eritrodisestesia palmoplantar consulte la Tabla 4.

Tabla 4: 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 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 de toxicidad cutánea | Aparición | Modificación de la dosis y medidas recomendadas |
|-----------------------------------|------------------|---|
| 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 5.

Tabla 5: 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. |

| 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

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

- Pediatría

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

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 15 de 45

- Ancianos (mayores de 65 años)

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

Diferencias étnicas

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

Se observó mayor incidencia de reacción cutánea de manos y pies (HFSR, por sus siglas en inglés), anomalías graves en la prueba de la función hepática y disfunción hepática en pacientes asiáticos (particularmente 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 %).

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

ADVERTENCIA: HEPATOTOXICIDAD

- Se ha producido hepatotoxicidad grave y a veces fatal en ensayos clínicos (ver “Advertencias y precauciones de empleo – Efectos hepáticos”).
- Monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento (ver “Advertencias y precauciones de empleo – Efectos hepáticos”).
- Interrumpir y luego reducir o discontinuar STIVARGA por hepatotoxicidad según lo evidenciado mediante pruebas de función hepática elevadas o necrosis hepatocelular, dependiendo de la gravedad y la persistencia (ver “Posología y forma de administración – Modificación de la dosis”).

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.

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 16 de 45

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 5 (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 adversas*”). Los hemogramas y los parámetros de coagulación deben ser monitoreados en pacientes con afecciones que los predisponen al sangrado y en los que son tratados con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de sangrado. En caso de sangrado grave que necesite intervención médica urgente, debe considerarse la suspensión permanente de STIVARGA®.

Infecciones

STIVARGA® ha sido relacionado con una incidencia aumentada de eventos de infección, algunos de los cuales fueron mortales (ver “*Reacciones adversas*”).

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

Perforación y fístula gastrointestinales

Se ha informado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces mortales) y fístulas en pacientes tratados con STIVARGA® (ver “*Reacciones adversas*”). 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.

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

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 17 de 45

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®.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

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, por sus siglas en inglés /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 hipokalemia) 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.

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 uridina 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 (pomelo), itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) ya que no se ha estudiado su influencia en la exposición en estado estable de regorafenib y sus metabolitos (M-2 y M-5).

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un inductor potente del CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) resultó en una disminución de la exposición media 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

La administración de regorafenib (160 mg durante 14 días) antes de la administración de una sola dosis de rosuvastatina (5 mg), un sustrato de BCRP, resultó en un aumento de 3,8 veces en la exposición media (AUC) de rosuvastatina y un incremento de 4,6 veces en la C_{max}. Esto indica que la co-administración de regorafenib puede incrementar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de BCRP concomitantemente (p.ej., metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición a sustratos de BCRP.

Los datos clínicos indican que regorafenib no tiene efecto en la farmacocinética de digoxina, por lo tanto se puede administrar concomitantemente con sustratos de p-glicoproteínas, como la digoxina, sin interacción medicamentosa clínicamente significativa.

Sustratos selectivos de las isoformas del CYP

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

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosis con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP 2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que el regorafenib puede administrarse concomitantemente con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin una interacción medicamentosa clínicamente significativa (consulte también la sección “*Advertencias y precauciones especiales de empleo*”).

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 4,800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos 636 en dos estudios clínicos de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico y 132 pacientes con tumores estromales gastrointestinales (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC).

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con STIVARGA® se presentan en la Tabla 6. 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 6: 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 | No conocida |
|------------------------------------|----------------|------------|-----------------|-------|-------------|
| Infecciones e | Infección* | | | | |

| Clase de órgano o sistema (MedDRA) | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raros | No conocida |
|---|--|---|---|--|--------------|
| infestaciones | | | | | |
| 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 | | Microangiopatía trombótica | |
| 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 | Hipokalemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesiemia Hiperuricemia | | | |
| Trastornos del sistema nervioso | | Cefalea Temblores Neuropatía periférica | | Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) | |
| Trastornos cardíacos | | | Infarto de miocardio Isquemia de miocardio | | |
| Trastornos | Hemorragia* | | Crisis | | Aneurismas y |

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 23 de 45

| Clase de órgano o sistema (MedDRA) | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raros | No conocida |
|--|---|---|---|---|------------------------|
| vasculares | Hipertensión | | hipertensiva | | disecciones arteriales |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Disfonía | | | | |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas | Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis | Perforación gastrointestinal* Fistula gastrointestinal Pancreatitis | | |
| 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 | | Espasmos musculares | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | Proteinuria | | | |
| Trastornos generales y afecciones del | Astenia/ fatiga Dolor | | | | |

| Clase de órgano o sistema (MedDRA) | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raros | No conocida |
|------------------------------------|------------------------------------|---|-----------------|-------|-------------|
| lugar 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 eritrodismestesia 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 18.2% en pacientes tratados con STIVARGA® y el 9.5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de sangrado en pacientes tratados con STIVARGA® fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 15.2%), más notablemente epistaxis (6.1%). Los eventos mortales en pacientes tratados con STIVARGA® fueron poco frecuentes (0.7%) e involucraron los eventos cerebrales, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios.

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: 31.6% comparado con 17.2%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con STIVARGA® fueron de gravedad de leve a moderada (Grados 1 y 2: 23.0%) e incluyeron infecciones del aparato urinario (5.7%), nasofaringitis (4.0%) así como también infecciones mucocutáneas e infecciones sistémicas por hongos (3.3%) así como neumonía (2.6%). Se observaron desenlaces mortales asociados con la infección con mayor frecuencia en los pacientes tratados con STIVARGA® (1.0%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.3%), y fueron principalmente eventos respiratorios.

Reacción de la piel de manos y pies: En los ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR, por sus siglas en inglés) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con STIVARGA® en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 51.4% frente a 6.5%, CCRm, 66.7% frente a 15.2%, GIST y 51.6% frente a 7.3% para HCC). En 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: 34.3% para CCRm, 44.7% para GIST y 39.3% para HCC). La incidencia de HFSR de Grado 3 fue del 17.1% (CCRm), 22.0% (GIST) y del 12.3% (HCC). Se observó una mayor incidencia de HFSR en pacientes asiáticos tratados con STIVARGA® (todos los grados: 74.8% para CCRm, 88.2% para GIST y 67.1% para HCC y Grado 3: 20.5% para CCRm, 23.5% para GIST y 13.5% para HCC).

Hipertensión: En los ensayos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de hipertensión fue superior en pacientes tratados con STIVARGA® en comparación con los pacientes que reciben placebo (29.6% frente al 7.5% para CCRm, 60.6% frente al 25.8% para GIST y el 31.0% frente al 6.2% para HCC). En 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: 20.9% CCRm, 31.8%, GIST y 15.8% para HCC). La incidencia hipertensión de Grado 3 fue del 8.7% (CCRm), del 28.0% (GIST) y del 15.2% (HCC). 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 7, en la Tabla 7ª, en la Tabla 8 y en la Tabla 9 (consulte también la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Tabla 7: alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento informadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes con CCR 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* |
| | | | | | | |

| 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 | 34.8 | 3.6 | 0.4 |
| 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 | 83.6 | 1.8 | 0 | 61.0 | 0.8 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Aumento del Índice internacional normalizado (International Normalized Ratio, INR)** | 23.7 | 4.2 | - | 16.6 | 1.6 | - |
| Aumento de 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.

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 27 de 45

- No hay grado 4 denotado en CTCAE, Versión 3,0.

En comparación con el ensayo clínico de fase III global en pacientes con CCRm (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 CCRm (CONCUR), en el que se inscribieron principalmente pacientes de Asia Oriental (>90%):

Tabla 7a: 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 CCR metastásico (CONCUR)

| 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 8: 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 | | | | | | |

| 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* |
| Disminución de la hemoglobina | 75.0 | 3.0 | - | 72.7 | 1.5 | - |
| Disminución del recuento plaquetario | 12.9 | 0.8 | 0 | 1.5 | 0 | 1.5 |
| Disminución del recuento de neutrófilos | 15.9 | 2.3 | 0.8 | 12.1 | 3.0 | 0 |
| Disminución del recuento de linfocitos | 29.5 | 7.6 | 0 | 24.2 | 3.0 | 0 |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | | | | | |
| Disminución del calcio | 16.7 | 1.5 | 0 | 4.5 | 0 | 0 |
| Disminución del potasio | 20.5 | 3.0 | 0 | 3.0 | 0 | 0 |
| Disminución del fosfato | 54.5 | 19.7 | 1.5 | 3.1 | 1.5 | 0 |
| Trastornos hepatobiliares | | | | | | |
| Aumento de la bilirrubina | 33.3 | 3.0 | 0.8 | 12.1 | 1.5 | 0 |
| Aumento de la AST | 58.3 | 3.0 | 0.8 | 47.0 | 3.0 | 0 |
| Aumento de la ALT | 39.4 | 3.8 | 0.8 | 39.4 | 1.5 | 0 |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | | |
| Proteinuria | 59.2 | 3.1 | - | 52.5 | 3.4 | - |
| Investigaciones | | | | | | |
| Aumento del Índice internacional normalizado (INR)** | 9.3 | 1.6 | - | 12.5 | 4.7 | - |
| Aumento de 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

Tabla 9: Anormalidades en la prueba de laboratorio asociadas al tratamiento, reportadas en el ensayo clínico de fase III con control de placebo en pacientes con HCC (RESORCE)

| Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas) | STIVARGA® más el BSC (N=374) | | | Placebo más el BSC (N=193) | | |
|--|---------------------------------|----------|----------|-------------------------------|----------|----------|
| | 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 | 72.5 | 6.0 | - | 71.3 | 4.8 | - |
| Disminución del recuento de plaquetas | 63.1 | 4.6 | 0.8 | 50.0 | 0 | 0 |
| Disminución del recuento de neutrófilos | 13.6 | 3.0 | 0 | 14.9 | 0.5 | 0.5 |
| Disminución del recuento de linfocitos | 67.8 | 15.5 | 1.9 | 58.5 | 11.2 | 0.5 |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | | | | | |
| Disminución del calcio | 23.4 | 0.3 | 0 | 10.1 | 0 | 0 |
| Disminución del potasio | 30.7 | 3.8 | 0.5 | 9.0 | 2.1 | 0 |
| Disminución del fosfato | 70.4 | 32.3 | 1.6 | 31.4 | 6.9 | 0 |
| Trastornos hepato biliares | | | | | | |
| Aumento de la bilirrubina | 78.2 | 12.9 | 3.0 | 54.5 | 11.0 | 4.7 |
| Aumento de la AST | 92.7 | 16.2 | 1.6 | 84.3 | 17.3 | 2.6 |
| Aumento de la ALT | 70.4 | 5.7 | 0.5 | 58.6 | 4.7 | 0 |
| Trastornos renales y urinarios | | | | | | |
| Proteinuria | 51.0 | 16.7 | - | 36.5 | 3.1 | - |
| Investigaciones | | | | | | |
| Aumento del Índice internacional normalizado (INR)** | 44.4 | 0.7 | - | 35.4 | 2.1 | - |
| Aumento de la lipasa | 40.5 | 11.2 | 3.0 | 27.0 | 7.6 | 1.1 |
| Aumento de la amilasa | 23.0 | 2.5 | 0.3 | 19.0 | 2.2 | 0.5 |

§ Mejor atención de apoyo

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

** Índice internacional normalizado

- No hay Grado 4 denotado en CTCAE, Versión 4.0

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 30 de 45

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.

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.

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 25 °C.

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.

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 31 de 45

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

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por: Bayer 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 10

Venta bajo receta archivada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-139712311- BAYER -Prospecto - Certificado N57.215

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 13:18:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 13:18:16 -03:00

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

STIVARGA®

REGORAFENIB 40 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

Vía administración: oral

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN

Frasco con 28 comprimidos recubiertos

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 AG, Leverkusen - Alemania.

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

Lote:

Vencimiento:



CASARO Veronica Alicia
CUIL 2726564611

Stivarga – CCDS 10



FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-139712311- BAYER - Rotulo primario - Certificado N57.215

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 13:18:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 13:18:26 -03:00

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 sódica, estearato de magnesio, povidona, sílice coloidal anhidra, laca rosa.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto.

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 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

Lote:

Vencimiento:

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 1 de 2



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-139712311- BAYER - Rotulo- Certificado N57.215

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 13:18:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 13:18:51 -03:00

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*".

En este prospecto encontrará:

1. ¿Qué es STIVARGA® y para qué se utiliza?
2. Lo que necesita saber antes de tomar STIVARGA®
3. ¿Cómo tomar STIVARGA®?
4. Posibles efectos secundarios
5. ¿Cómo almacenar STIVARGA®?
6. Contenido del envase y otra información

STIVARGA® comprimidos recubiertos de 40 mg.

El principio activo es regorafenib.

1. ¿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 terapia contra el factor de crecimiento del endotelio vascular [anti-VEGF] y si presentan el gen RAS de tipo silvestre o no mutado, con una terapia contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico [anti-EGFR]).

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 33 de 45

- 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).
- Un tipo de cáncer de hígado llamado carcinoma hepatocelular (CHC) en personas que han sido previamente tratados con sorafenib.

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

2. LO QUE NECESITA SABER ANTES DE TOMAR STIVARGA®

No tome STIVARGA®

No existe ninguna afección por la cual no pueda 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 usted tiene una infección** con signos tales como fiebre alta, tos severa con o sin un incremento en la producción de moco (esputo), dolor de garganta severo, insuficiencia respiratoria, ardor/dolor al orinar, secreción vaginal inusual o irritación, enrojecimiento, hinchazón, y/o dolor en cualquier parte del cuerpo. Su doctor puede suspender temporalmente su tratamiento.
- **si tuvo o tiene problemas de sangrado** y si está tomando warfarina, femprocoumona o algún otro medicamento que haga que la sangre sea menos espesa para prevenir coágulos de sangre. El tratamiento con 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 problemas estomacales o intestinales severos**, 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, vómitos con sangre, tiene heces rojas o negras.

- **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 desarrolla una cefalea grave y persistente, alteraciones visuales,** mareos o estado mental alterado (tal como confusión, pérdida de memoria o desorientación), esto puede asociarse con aumento de la presión arterial comuníquese con su médico inmediatamente.
- **si tiene presión arterial 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 tiene o ha tenido aneurisma** (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) **o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo**
- **Si tiene o ha tenido daños en los vasos sanguíneos más pequeños (microangiopatía trombótica [MAT]).** Informe a su médico si presenta fiebre, fatiga, cansancio, hematomas, hemorragia, hinchazón, confusión, pérdida de visión y convulsiones.
- **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 temporariamente 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 cómo actúan otros medicamentos y podría causar efectos secundarios graves. En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 35 de 45

- Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; medicamentos típicamente utilizados para tratar infecciones fúngicas.
- Rifampicina, claritromicina, telitromicina; neomicina y otros antibióticos; 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.
- Rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina - típicamente utilizada para tratar el colesterol elevado.
- 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.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

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

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 36 de 45

3. ¿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, moderado o severo de la función renal.

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 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).
- 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:

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 37 de 45

- 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, 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.

4. 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 e infección 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.

Estos podrían ser signos de lesión hepática grave.

Infección:

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

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

Estos pueden ser signos de una infección.

Sangrado:

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 38 de 45

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 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 personas) incluyen:

- Dolor.
- 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).
- Astenia/fatiga (debilidad, falta de fuerza y de energía, cansancio excesivo y somnolencia inusual).
- Diarrea (heces frecuentes o sueltas).
- Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos.
- Hipertensión (presión arterial alta).
- 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.

- 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.
- Astenia/fatiga (debilidad, falta de fuerza y energía, cansancio excesivo y somnolencia inusual).
- Dolor.
- Fiebre.
- Pérdida de peso.

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

- Incremento en las transaminasas (cambios en las enzimas producidas por el hígado, lo que indica que algo está mal con el hígado).

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

- Cefalea.
- Temblores.
- Alteración de los nervios que puede causar un cambio en la sensibilidad, tal como entumecimiento, hormigueo, debilidad o dolor (neuropatía periférica).
- Trastornos del gusto.
- Boca seca.
- Reflujo gastroesofágico (acidez).
- Gastroenteritis (infección o irritación del estómago e intestino).
- Alopecia (pérdida de cabello).
- Piel seca.
- Erupción exfoliativa (erupción con descamación o desprendimiento de la piel).
- Espasmos musculares (una contracción súbita, involuntaria de un músculo).

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, hipokalemia, hiponatremia e hipomagnesemia (niveles bajos de potasio, fosfato, calcio, sodio o magnesio en la sangre).
- Hiperuricemia (nivel alto de ácido úrico en la sangre).
- Proteinuria (proteínas en la orina).
- Aumento en la amilasa y la lipasa (niveles altos de determinadas enzimas que intervienen en la digestión).
- Índice Internacional Normalizado anormal (afección de la coagulación de la sangre).

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

- Reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas).
- Infarto e isquemia de miocardio (ataque cardíaco, dolor torácico).
- Crisis hipertensiva (presión arterial muy elevada que causa dolor de cabeza, confusión, visión borrosa, náuseas, vómitos y crisis convulsivas).
- Perforación gastrointestinal y fístula (problemas estomacales graves caracterizados por heces fecales frecuentes o sueltas, deshidratación, dolores fuertes en el estómago, fiebre, escalofríos, náuseas o vómitos).
- Pancreatitis (inflamación del páncreas caracterizada por la presencia de dolor en el área del estómago, náuseas, vómito y fiebre).
- 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):

- Coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica).
- 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).

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurisma y disecciones arteriales).

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.

5. ¿CÓMO ALMACENAR STIVARGA®?

Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 25 °C.

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.

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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

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.

PRESENTACIÓN

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 PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA 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 AG, Leverkusen - Alemania.

En Argentina:

Importado y distribuido por:

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

AR

Stivarga – CCDS 10

Página 42 de 45

Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No. 57215

Venta bajo receta archivada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-139712311- BAYER - inf pacientes - Certificado N57.215

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 13:20:25 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.04 13:20:26 -03:00