

## 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

**STIVARGA®**

## 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Regorafenib

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Comprimidos

Cada comprimido contiene:

Monohidrato de regorafenib equivalente a de regorafenib.	40 mg
Excipiente cbp.	1 Comprimido

## 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

**STIVARGA®** está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CRC) que previamente han sido tratados, o que no sean candidatos a recibir: quimioterapia basada en Fluoropirimidina, Oxaliplatino, Irinotecan, o terapias moleculares anti VEGF, y si presentan el gen RAS no mutado con terapia anti EGFR.

**STIVARGA®** está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) que fueron tratados previamente con Imatinib o Sunitinib.

**STIVARGA®** está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que han recibido tratamiento previo con una terapia sistémica.

## 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS

### FARMACOCINÉTICA

#### Absorción.

**STIVARGA®** alcanza niveles plasmáticos pico medios de aproximadamente 2.5 mg/L en alrededor de 3 a 4 horas después de la única dosis oral de 160 mg de regorafenib administrado en forma de 4 comprimidos, cada uno de los cuales contiene 40 mg. La biodisponibilidad relativa media de los comprimidos, en comparación con una solución oral es entre el 69% y el 83%.

Las concentraciones de regorafenib y sus metabolitos mayores farmacológicamente activos M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetil) fueron las más altas cuando se administraron después de un desayuno de bajo contenido graso (ligero), en comparación con un desayuno de alto contenido graso o en ayunas. La exposición para 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 de 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 **STIVARGA®**, 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. *In vitro* regorafenib tiene una alta unión (99.5%) a las proteínas plasmáticas humanas.

#### **Metabolismo / Biotransformación.**

**STIVARGA®** 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 de regorafenib.

Los metabolitos circulantes principales de 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 de regorafenib en estado estable.

La unión *in vitro* a las proteínas del M-2 y del M-5 es más alta (99.8% y 99.95%, respectivamente) que la del regorafenib.

Los metabolitos pueden ser reducidos o hidrolizados en el aparato gastrointestinal por la flora microbiana, lo que permite la reabsorción del medicamento y de los metabolitos no conjugados (circulación enterohepática).

#### **Eliminación.**

Después de la administración oral, la vida media de eliminación promedio para **STIVARGA®** 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 eliminación urinaria de glucuronidos disminuyó por debajo del 10% bajo condiciones en estado estable. El compuesto principal encontrado en las heces podría provenir del medicamento no absorbido, degradación intestinal de glucuronidos o reducción del metabolito M-2.

#### **Linealidad/no linealidad.**

La exposición sistémica de 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 consistente con la semivida de eliminación y la frecuencia de dosificación. En estado estable, 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.

## **FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **Pacientes con insuficiencia hepática.**

La farmacocinética de **STIVARGA®** en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B (leve a moderada) fue similar a la farmacocinética en pacientes con función hepática normal. No hay datos sobre pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C (severa). Regorafenib se elimina principalmente a través del hígado, y la exposición puede incrementarse en esta población de pacientes.

### **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 y grave en comparación con pacientes con función renal normal. No se ha estudiado la farmacocinética de 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.

## **FARMACODINAMIA**

Grupo Farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidor de las proteínas cinasas.

Código ATC: L01XE21.

### **Mecanismo de acción.**

**STIVARGA®** 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<sup>V600E</sup>) metástasis (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e inmunidad tumoral (CSF1R). En particular, el regorafenib inhibe la molécula KIT mutada, la principal inductora de oncogénesis en los tumores del estroma gastrointestinal y, de ese modo, bloquea la proliferación de células tumorales. En estudios preclínicos, regorafenib ha demostrado una potente actividad antitumoral en un amplio espectro de modelos tumorales, incluidos los modelos de tumores colorrectales, del estroma gastrointestinal y hepatocelulares, que probablemente sea mediada por sus efectos antiangiogénicos y antiproliferativos. Además, el regorafenib redujo los niveles de macrófagos asociados al tumor y ha mostrado efectos antimetastásicos in vivo. Los metabolitos humanos mayores (M-2 y M-5) mostraron eficacia similar en comparación con el regorafenib tanto en los modelos *in vitro* como *in vivo*.

## **Eficacia y seguridad clínica.**

### **Cáncer colorrectal (CRC) metastásico**

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

El criterio de valoración principal de eficacia fue la sobrevida general (OS, por sus siglas en inglés). Los criterios de valoración secundarios fueron supervivencia sin progresión (Progression Free Survival, PFS), tasa de respuesta tumoral objetiva y tasa de control de la enfermedad.

En total, se asignaron de manera aleatoria 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, por sus siglas en inglés) 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 sobrevida general hubo traspuesto el límite de eficacia especificado previamente, y mostrado evidencia de una prolongación de la sobrevida 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 clínico de actividad según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0 o 1. Se excluyeron a los pacientes con estado clínico de actividad 2 y los pacientes con deshidratación inicial  $\leq 1$  del estudio clínico fase III (FIII). 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 no mutado una terapia contra el EGFR.

La adición de **STIVARGA®** al BSC tuvo como resultado una sobrevida significativamente más larga en comparación con el placebo más el BSC con un valor p de 0.005178 de la prueba de rangos logarítmicos estratificados con un índice de riesgo (hazard ratio HR, por sus siglas en inglés) de 0.774 [IC del 95%, 0.636, 0.942] y una mediana de OS de 6.4 meses en comparación con 5.0 meses [intervalo de confianza (CI, por sus siglas en inglés) del 95%, 0.636, 0.942] (consulte la Tabla 1 y la Figura 1). La PFS fue significativamente más larga en los pacientes que recibieron **STIVARGA®** más BSC (HR: 0.494,  $p < 0.000001$ , consulte la Tabla 1 y la Figura 2).

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio CORRECT

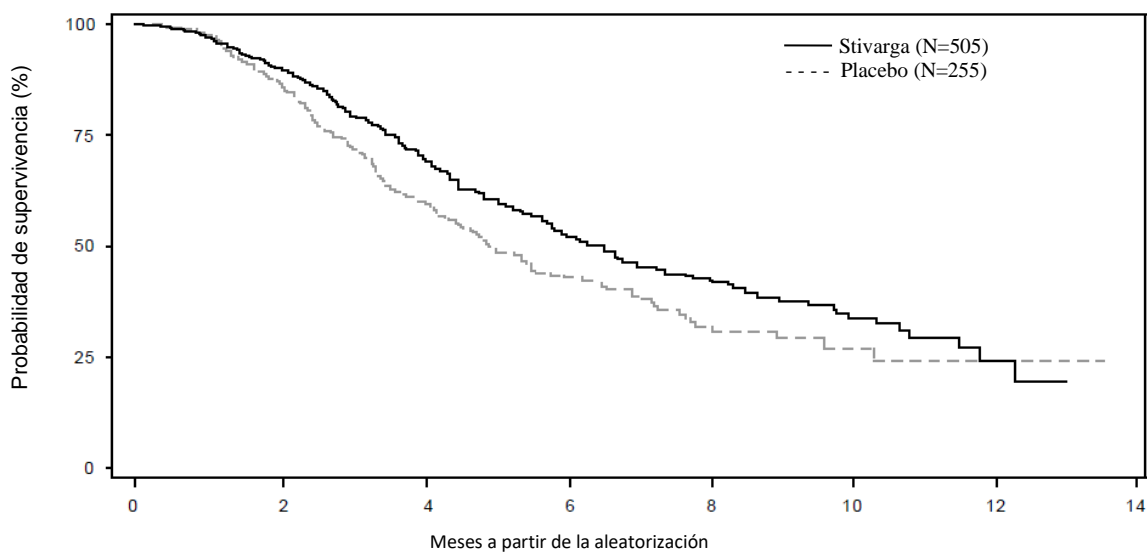
Parámetro de eficacia	Índice de riesgo* (Intervalo de confianza del 95%)	Valor de p (unilateral)	Mediana (Intervalo de confianza del 95%)	
			Stivarga más BSC (N=505)	Placebo más BSC (N=255)
Supervivencia general	0.774 (0.636, 0.942)	0.005178	6.4 meses (5.9, 7.3)	5.0 meses (4.4, 5.8)
Supervivencia sin progresión **	0.494 (0.419, 0.582)	<0.000001	1.9 meses (1.9, 2.1)	1.7 meses (1.7, 1.7)

BSC: Mejor atención de apoyo

\* Índice de riesgos <1 favorece a STIVARGA®

\*\*Según la evaluación del investigador de la respuesta tumoral

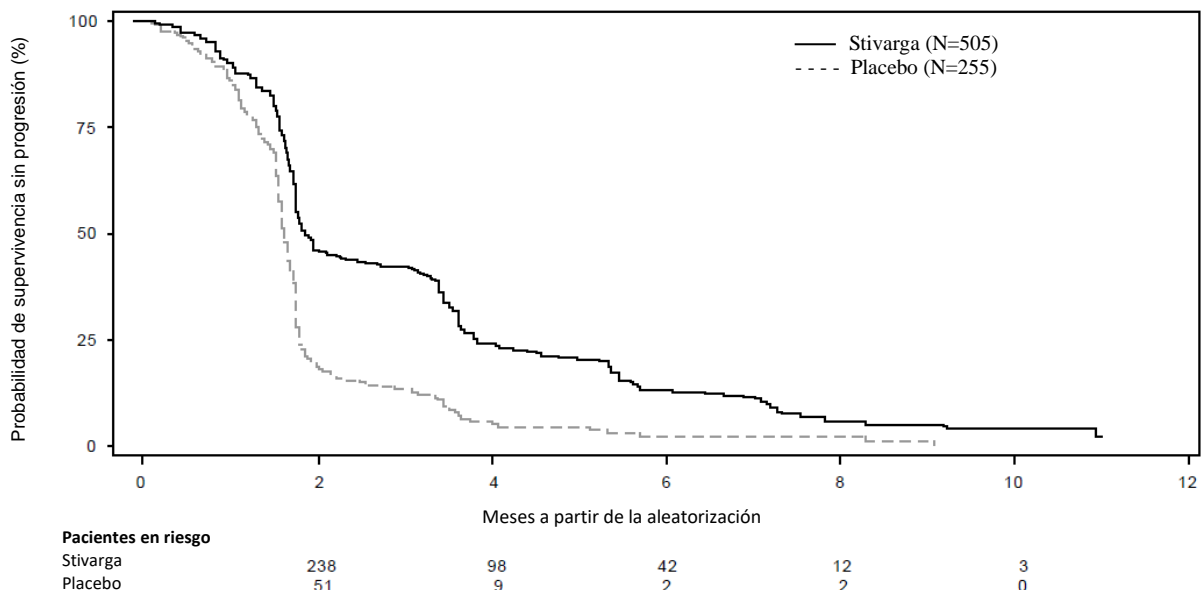
Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia general



Pacientes en riesgo

Stivarga	452	352	187	93	33	7
Placebo	221	150	75	32	9	3

**Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión**



El beneficio con respecto a OS y PFS fue consistente, independientemente de la edad, la condición del paciente con respecto a la mutación del KRAS y la cantidad de líneas de tratamiento previas. El porcentaje de respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) fue 1% y 0.4% para los pacientes tratados con STIVARGA® y placebo respectivamente. El porcentaje de control de la enfermedad (respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alto en pacientes tratados con STIVARGA® (41.0% vs. 14.9%,  $p < 0.000001$ ).

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 OS. 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 0.55 ( $p = 0.00016$  prueba de rangos logarítmicos estratificados) y una mediana de OS de 8.8 meses frente a 6.3 meses [CI del 95% 0.40, 0.77]. La PFS también fue significativamente más larga en pacientes que recibieron Stivarga más el BSC (índice de riesgos: 0.31,  $p < 0.0001$ ).

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.

### **Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)**

La eficacia y la seguridad clínica de **STIVARGA®** han sido evaluadas en un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorio, a doble ciego, controlado con placebo de grupos cruzados en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) que fueron tratados previamente con 2 inhibidores de la tirosina cinasa (imatinib y sunitinib).

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

En total, se aleatorizaron 199 pacientes con GIST en una proporción de 2:1 para recibir 160 mg de regorafenib más el mejor cuidado de apoyo (BSC; n=133) por vía oral, una vez al día, o placebo equivalente más el BSC (n=66) durante 3 semanas con 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 se produjo una toxicidad 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 que experimentaron progresión de la enfermedad y a quienes, según la opinión del investigador, el tratamiento con regorafenib estaba proporcionando 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 general del ECOG de 0 ó 1. El tiempo medio 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 PFS significativamente más larga en comparación con el placebo más el BSC, con un índice de riesgo de 0.268 (CI del 95%: 0.185, 0.388) y una PFS media de 4.8 meses vs. 0.9 meses ( $p < 0.000001$ ). El riesgo relativo de progresión de la enfermedad o muerte se redujo, aproximadamente, un 73.2% en pacientes tratados con regorafenib en comparación con los pacientes tratados con placebo (consulte la Tabla 2, Figura 3).

El aumento de la PFS fue consistente, independientemente de la edad, el sexo, la región geográfica, las líneas anteriores de tratamiento y el estado general del ECOG.

El TTP fue significativamente más largo en los pacientes que recibieron regorafenib más el BSC que en los pacientes que recibieron el BSC con un índice de riesgo de 0.248 (CI del 95%: 0.170, 0.364), y un 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 OS indicó una tendencia hacia un efecto positivo del tratamiento (HR = 0.772 [CI del 95%: 0.423, 1.408];  $p = 0.199$ ; la OS media no se alcanzó en ninguno de los grupos) a pesar del cruce posterior a la progresión del 85% de los pacientes inicialmente aleatorizados en el grupo de placebo (consulte la Tabla 2, Figura 4).

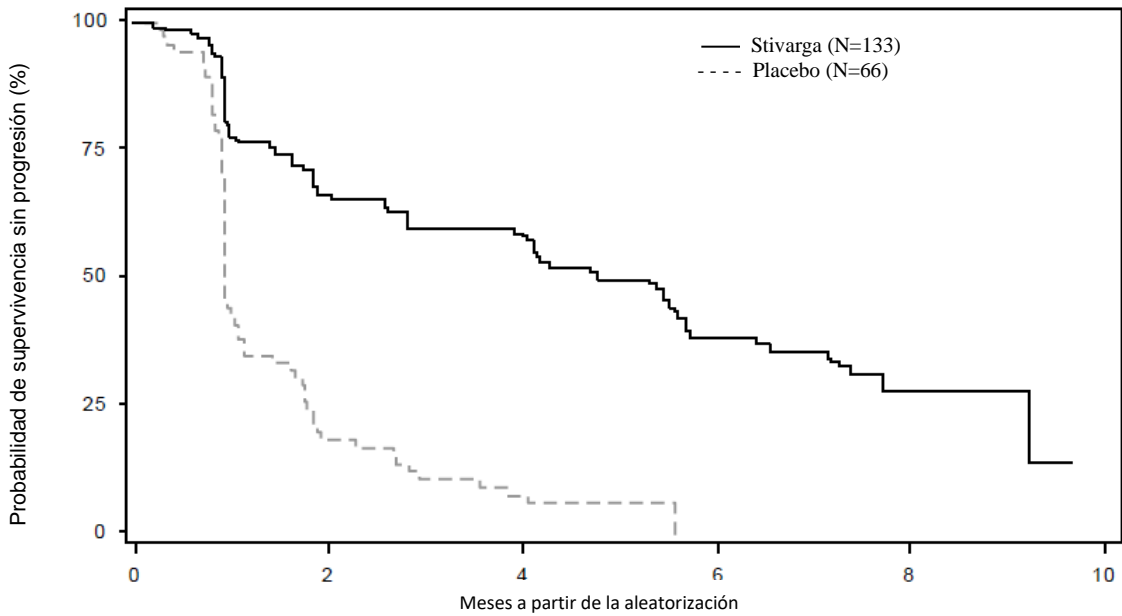
**Tabla 2: Resultados de eficacia del estudio GRID**

Parámetro de eficacia	Índice de riesgo* (Intervalo de confianza del 95%)	Valor de p (unilateral)	Mediana (Intervalo de confianza del 95%)	
			Stivarga más BSC (N=133)	Placebo más 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 medio 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**

\* Índice de riesgos <1 favorece a STIVARGA®

\*\* NR: no se alcanzó

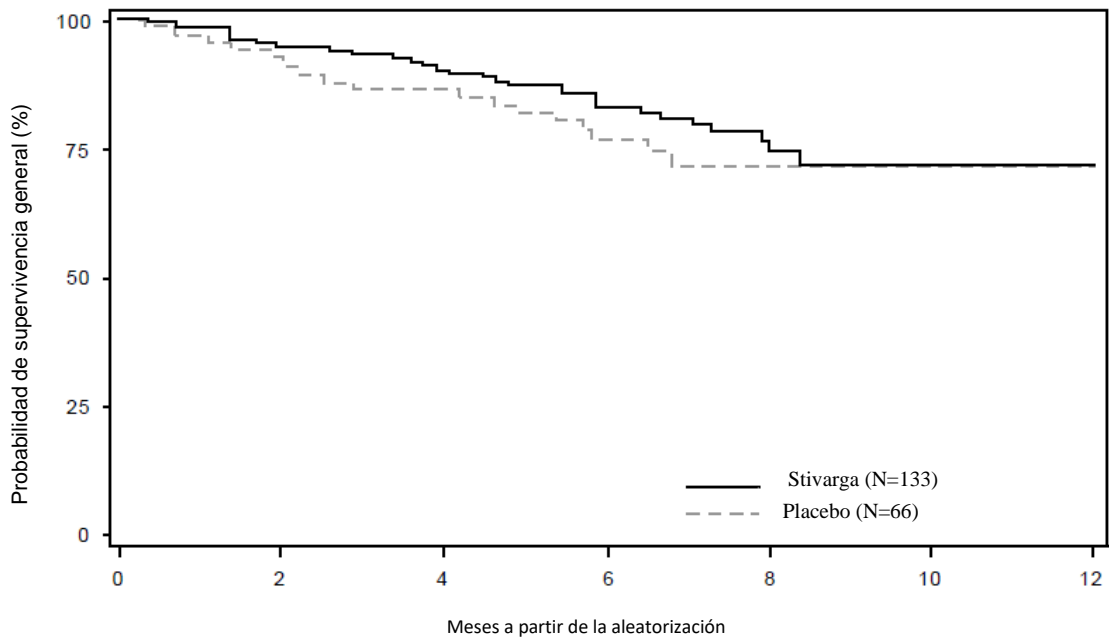
**Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión**



**Pacientes en riesgo**

Stivarga	82	72	27	9
Placebo	12	5	0	0

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



**Pacientes en riesgo**

Stivarga	126	119	94	39	10	1
Placebo	61	57	41	16	3	1



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

### **Carcinoma hepatocelular (HCC)**

La eficacia y seguridad clínica de **STIVARGA®** han sido evaluadas en un estudio internacional de fase III controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, multi-céntrico (RESORCE) en pacientes con carcinoma hepatocelular que han recibido un tratamiento previo con sorafenib.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la Sobrevida Global (OS). Los criterios de valoración secundarios fueron la Supervivencia Libre de Progresión (PFS), el Tiempo hasta la Progresión (TTP), Índice Objetivo de Respuesta Tumoral (ORR) y la Tasa de Control de la Enfermedad (DCR).

En total, 573 pacientes con HCC fueron aleatorizados 2:1 para recibir ya sea 160 mg de regorafenib por vía oral una vez al día (n=379) más la Mejor Atención de Apoyo (BSC) o el placebo correspondiente (n=194) más BSC durante 3 semanas en la terapia seguidas por 1 semana sin la terapia. La dosis media diaria de regorafenib recibida fue de 144 mg. Los pacientes fueron elegibles para participar en el estudio si ellos experimentaron la progresión radiológica de la enfermedad durante el tratamiento con sorafenib y si ellos tuvieron un estado de función hepática de Child-Pugh clase A. Los pacientes que suspendieron permanentemente la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib o que toleraron menos de 400 mg de sorafenib una vez al día antes de la suspensión, fueron excluidos del estudio. La aleatorización se realizó dentro del periodo de 10 semanas después del último tratamiento con sorafenib. Los pacientes continuaron la terapia con **STIVARGA®** hasta la progresión clínica o radiológica de la enfermedad, o hasta que se presentara una toxicidad inaceptable. Sin embargo, los pacientes pudieron continuar la terapia con **STIVARGA®** pasada la progresión, a criterio del investigador.

Las características demográficas y basales de la enfermedad fueron similares entre los grupos bajo tratamiento con **STIVARGA®** y con placebo, y se muestran a continuación para todos los 573 pacientes aleatorizados:

- Mediana de edad: 63 años
- Hombres: 88%
- Caucásicos: 36%, asiáticos: 41%
- Estado de actividad ECOG de 0:66%, estado de actividad ECOG de 1:34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- La Etiología incluyó la Hepatitis B (38%), Hepatitis C (21%), Esteatohepatitis No Alcohólica (NASH, 7%)
- Ausencia tanto de invasión macroscópica vascular como de propagación tumoral extra-hepática: 19%
- Etapa B de la Clasificación de la Clínica de Cáncer Hepático de Barcelona (BCLC): 13%; etapa C de BCLC: 87%
- Procedimientos de quimioterapia por infusión o embolización transarterial locorregional: 61%
- Radioterapia antes del tratamiento con regorafenib: 15%
- Duración media del tratamiento con sorafenib: 7.8 meses

La mediana de la duración del tratamiento fue de 3.6 meses con **STIVARGA®** y 1.9 meses con placebo.

La adición de **STIVARGA®** al BSC dio como resultado una supervivencia 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 rangos logarítmicos estratificados, 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 rangos logarítmicos estratificados, 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 rangos logarítmicos estratificados, 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.

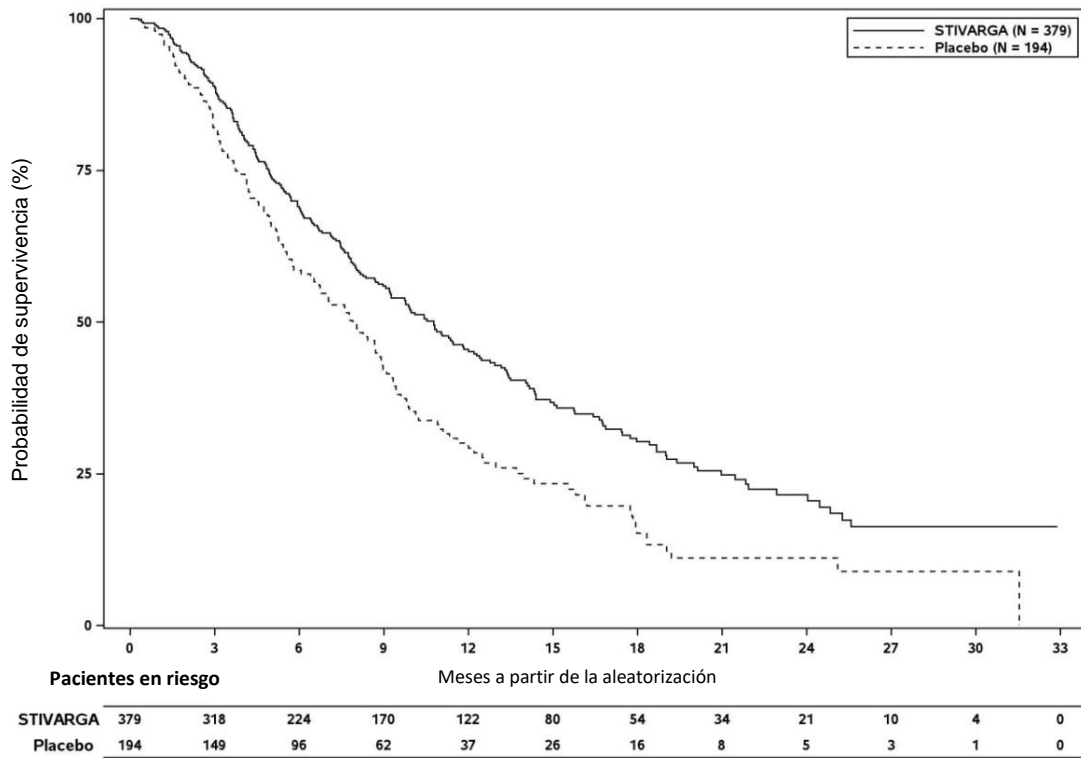
**Tabla 3: Resultados de Eficacia a partir del Estudio RESORCE**

Parámetro de Eficacia	Índice de Riesgo* (IC 95%)	valor-p (unilateral)	Mediana (IC 95%)	
			Stivarga más el BSC (N=379)	Placebo más el BSC (N=194)
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 libre de progresión**	0.453 (0.369, 0.555)	<0.000001	3.1 meses (2.8, 4.2)	1.5 meses (1.4, 1.6)
Tiempo 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)

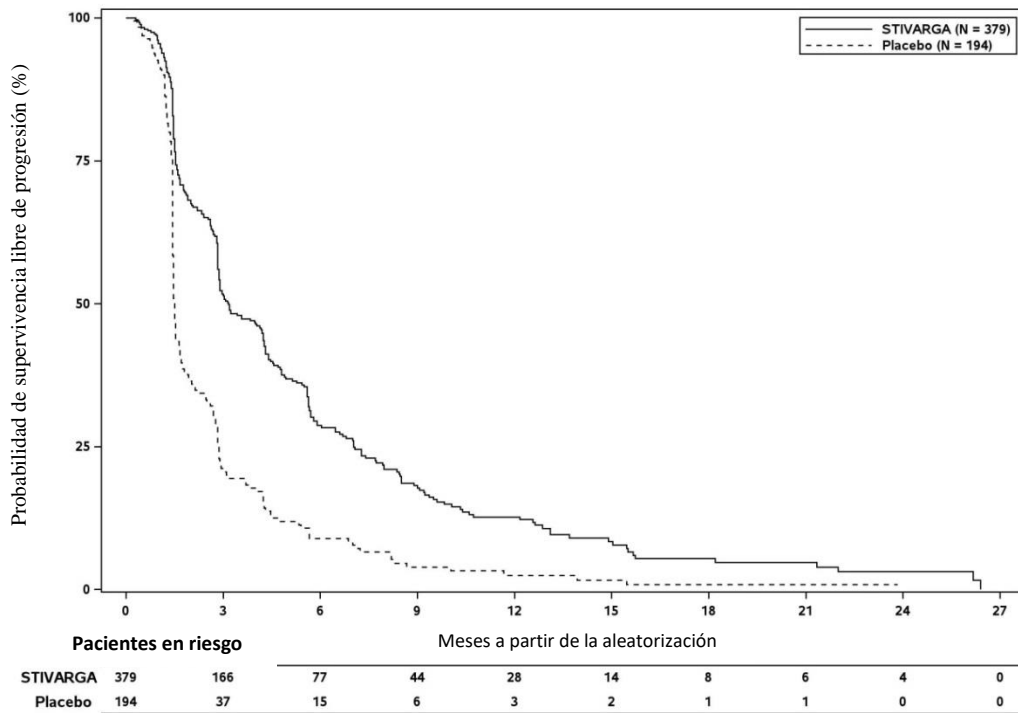
\* Índice de riesgos <1 favorece a **STIVARGA®**

\*\* NR: no se alcanzó

**Figura 5: Curva Kaplan-Meier de la Sobrevida Global**



**Figura 6: Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión (mRECIST)**



## 6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al activo o alguno de los excipientes, embarazo y lactancia.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

### 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 las pruebas de función hepática (grado 3 a 4) e insuficiencia hepática con manifestaciones clínicas (incluidos desenlaces mortales) en una pequeña proporción de pacientes (consulte la sección "*Reacciones secundarias y 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.

Regorafenib es un inhibidor de uridin difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (consulte la sección "*Interacciones medicamentosas y de otro género*"). Puede aparecer hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en pacientes con síndrome de Gilbert.

Para los pacientes en los que se observó un empeoramiento en las pruebas de función hepática consideradas en relación con el tratamiento con **STIVARGA®** (es decir, donde no es evidente ninguna causa alternativa, como una colestasis post-hepática o la progresión de la enfermedad), debe seguirse la modificación de la dosis y la sugerencia sobre monitoreo en la Tabla 8 (consulte la sección "*Dosis y vía de administración*", subsección "*Modificación de la dosis*").

Se recomienda el monitoreo atento de la seguridad general en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (consulte también la sección "*Dosis y vía de administración*", subsección "*Pacientes con insuficiencia hepática*" y "Farmacocinética"). **STIVARGA®** no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) debido a que **STIVARGA®** no ha sido estudiado en esta población y la exposición puede aumentar en estos pacientes.

### Infecciones

**STIVARGA®** ha sido relacionado con una incidencia aumentada de eventos de infección, algunos de los cuales fueron mortales (ver la sección "*Reacciones Secundarias y Adversas*").

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

### Hemorragia.

**STIVARGA®** ha sido asociado con un aumento en la incidencia de eventos hemorrágicos, algunos de los cuales fueron mortales (consulte la sección "*Reacciones secundarias y 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 y fenprocoumona) 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®**.

#### **Perforación gastrointestinal y fístula.**

Se han reportado perforación gastrointestinal (incluidos desenlaces fatales) y fístula en pacientes tratados con **STIVARGA®** (consulte la sección “Eventos adversos”). Se sabe que estos eventos también son complicaciones comunes relacionadas con la enfermedad en los pacientes con neoplasias intraabdominales. En pacientes que desarrollan perforación o fístula gastrointestinales, se recomienda la suspensión de **STIVARGA®**. Se desconoce si es seguro reiniciar la terapia con **STIVARGA®** después de una perforación gastrointestinal.

#### **Isquemia e infarto del miocardio.**

**STIVARGA®** ha sido asociado con un aumento en la incidencia de isquemia e infarto del miocardio (consulte la sección “*Reacciones secundarias y adversas*”).

Los pacientes con antecedentes de isquemia del miocardio deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas clínicos de isquemia del miocardio. En pacientes que desarrollan isquemia y/o infartos del miocardio, se recomienda la interrupción de **STIVARGA®** hasta su resolución. La decisión de reiniciar la terapia con **STIVARGA®** debe tomarse en función de una cuidadosa consideración de los beneficios y riesgos potenciales del paciente individual. **STIVARGA®** debe ser suspendido permanentemente si no hay resolución.

No se observó ninguna diferencia entre **STIVARGA®** y el placebo en la incidencia de arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca clínicamente relevantes.

#### **Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible.**

Se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS) asociado con el tratamiento con **STIVARGA®** (consulte la sección “*Reacciones secundarias y 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 del 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 reiniciar 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 (consulte la sección “*Reacciones secundarias y adversas*”). Se debe controlar la presión arterial antes de comenzar el 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 persistencia a pesar del tratamiento médico adecuado, **STIVARGA®** debe interrumpirse temporalmente y/o se debe reducir la dosis a discreción del médico tratante (consulte la sección “*Dosis y vía de administración*”, subsección “*Modificación de la dosis*”). En caso de crisis hipertensiva, debe suspenderse **STIVARGA®**.

### **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 con 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 dermatológicas observadas con mayor frecuencia con **STIVARGA®** (consulte la sección "*Reacciones secundarias y adversas*"). 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 (p. ej., 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®** (consulte la sección "*Dosis y vía de administración*", subsección "*Modificación de la dosis*").

### **Alteraciones bioquímicas y metabólicas en los análisis de laboratorio.**

**STIVARGA®** ha sido asociado con un aumento en 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 (consulte la sección "*Dosis y vía de administración*", subsección "*Modificación de la dosis*").

### **Precauciones específicas de la enfermedad – Carcinoma hepatocelular (HCC)**

En el estudio fundamental de fase III con control de placebo, los pacientes recibieron una terapia previa con sorafenib.

No hay datos suficientes sobre los pacientes que suspendieron la terapia con sorafenib debido a la toxicidad relacionada con el sorafenib, o sólo fue tolerado en dosis bajas (<400 mg diarios) de sorafenib. La tolerabilidad de **STIVARGA®** en estos pacientes no ha sido establecida.

## **8. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.**

### **Anticoncepción**

Debe informarse a las mujeres con capacidad de concebir que regorafenib puede causar lesiones fetales.

**Las mujeres con capacidad de concebir y los hombres deben asegurar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y hasta 8 semanas después de completada la terapia.**

### **Embarazo.**

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

En función de su mecanismo de acción, se sospecha que regorafenib causa lesiones fetales cuando se administra durante el embarazo.

Estudios en animales han demostrado que hay toxicidad reproductiva. **STIVARGA®** no debe utilizarse 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**

No se sabe si regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

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

No puede descartarse el riesgo para el niño en período de lactancia. Regorafenib podría dañar el crecimiento y el desarrollo del lactante.

Debe interrumpirse 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 regorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y 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 estudios clínicos, incluidos 636 en un estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con cáncer colorrectal (CRC) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC).

Las reacciones adversas al medicamento 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.

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

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en estudios clínicos en pacientes tratados con **STIVARGA®** se muestran en la Tabla 4.

Están clasificadas según la Clase de órgano o sistema. Se utiliza el término más apropiado del Diccionario médico para las actividades normativas (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al medicamento 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  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ .

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 4: Reacciones adversas al medicamento reportadas en estudios clínicos en pacientes tratados con regorafenib.**

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección*			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)				Querato-acantoma/ Carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción 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 Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Temblores		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)
Trastornos cardíacos			Infarto del	



<b>Clase de órgano o sistema (MedDRA)</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
			miocardio Isquemia del miocardio	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fistula gastrointestinal Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia Aumento de las transaminasas		Daño hepático grave* #	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea de manos y pies** Sarpullido	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 lugar de administración	Astenia/ fatiga Dolor Fiebre Inflamación de la mucosa			
Investigaciones	Pérdida de peso	Aumento de la amilasa. Aumento de la lipasa Índice internacional normalizado anormal		

- \* Se han informado casos mortales
- \*\* Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar en la terminología del MedDRA.
- # De acuerdo con los criterios de la lesión hepática inducida por medicamentos (drug-induced liver injury, DILI) del grupo de trabajo internacional de expertos en DILI.

## **Descripción de reacciones adversas selectas.**

### **Hemorragia**

En los estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia general de eventos 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%), en especial, epistaxis (6.1%). Los eventos mortales en pacientes tratados con **STIVARGA®** fueron poco comunes (0.7%) e involucraron los eventos cerebrales, aparatos respiratorio, gastrointestinal y genitourinario.

### **Infección**

En los estudios clínicos 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% en comparación con el 17.2%). La mayoría de las infecciones en los pacientes tratados con **STIVARGA®** fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 23.0%) e incluyeron infecciones de las vías urinarias (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 cutánea de manos y pies**

En los estudios clínicos de fase III controlados con placebo, las reacciones cutáneas de manos y pies (HFSR) se observaron con más frecuencia en pacientes tratados con **STIVARGA®** en comparación con los pacientes que recibían placebo (todos los grados: 51.4% frente a 6.5%, en CRC 66.7% frente a 15.2%, en GIST y 51.6% frente a 7.3% para HCC). En la mayoría de las reacciones cutáneas de manos y pies en pacientes tratados con **STIVARGA®** se presentaron durante el primer ciclo del tratamiento y fueron de gravedad leve a moderada (Grados 1 y 2: 34.3% para CRC, 44.7% para GIST y 39.3% para HCC). La incidencia de la reacción cutánea de manos y pies de Grado 3 fue del 17.1% (CRC), 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 CRC, 88.2% para GIST y 67.1% para HCC y Grado 3: 20.5% para CRC, 23.5% para GIST y 13.5% para HCC) (ver también la sección "Dosis y Vía de administración").

### **Hipertensión**

En los estudios de fase III controlado 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 CRC, 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% para CRC, 31.8%, para GIST y 15.8% para HCC). La incidencia de hipertensión de Grado 3 fue del 8.7% (CRC), del 28.0% (GIST) y del 15.2% (HCC). Se informó un caso de hipertensión de Grado 4 en el estudio clínico de 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 estudios 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%).

## **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

### **Inhibidores/inductores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la glucoproteína P.**

Los datos obtenidos *in vitro* indican que los metabolitos activos M-2 y M-5 son sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (Breast cancer resistance protein, BCRP) y la glucoproteína P. Los inhibidores e inductores de la BCRP y la glucoproteína P pueden interferir con la exposición de M-2 y M-5. Se desconoce el efecto clínico de estos hallazgos.

### **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 de regorafenib (área bajo la curva [area under the curve, ABC]) 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 fuertes inhibidores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo claritromicina, jugo de toronja, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol) debido a 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 de regorafenib (ABC) 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 CYP3A4 (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y 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.**

Datos *in vitro* indican que regorafenib así como su metabolito activo M-2 inhibe la glucuronidación mediada por uridina 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 un corte de 5 días antes de la administración de irinotecán produjo un aumento de aproximadamente el 44% en la exposición media (ABC) de SN-38, un sustrato de la UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un aumento en la exposición media (ABC) de irinotecán de aproximadamente el 28%. Esto indica que la

administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de la UGT1A1 y la UGT1A9. Se desconoce el efecto clínico de estos hallazgos.

#### **Sustratos de proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y 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  $C_{máx}$ .

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.

#### **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 en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en estado estable (concentración plasmática pico de 8.1 micromolar). La potencia inhibitoria *in vitro* hacia el CYP3A4 y CYP2C19 fue menos pronunciada.

Se llevó a cabo un estudio clínico de sustrato por sonda para evaluar el efecto de 14 días de dosificación con 160 mg de regorafenib en la farmacocinética de los sustratos por sonda del CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP2C19 (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 “Precauciones generales”).

#### **Antibióticos**

El perfil de la concentración en función del tiempo indica que regorafenib y sus metabolitos experimentan una circulación enterohepática (Consulte “Farmacocinética”). La administración concomitante con neomicina a pesar de ser un agente antimicrobiano de baja absorción puede alterar la flora intestinal, lo cual puede interferir con la circulación enterohepática de regorafenib. Se realizó un estudio clínico en el cual la administración de neomicina con regorafenib no tuvo efecto sobre la exposición; sin embargo se observó una disminución importante en la exposición de los metabolitos activos M-2 y M-5. Se desconoce el significado clínico del efecto de la neomicina y las posibles interacciones entre otros antibióticos, pero pueden disminuir la eficacia de **STIVARGA®**. No se han estudiado los efectos de otros antibióticos.

### **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LOS EXÁMENES DE LABORATORIO.**

Las alteraciones de laboratorio emergentes del tratamiento observadas en los estudios clínicos de fase III controlados con placebo se muestran en la Tabla 5, Tabla 5a, Tabla 6 y Tabla 7 (consulte también la sección “Precauciones generales”).

Tabla 5: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento reportadas en el estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes con CRC metastásico (CORRECT).

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga® más el mejor cuidado de apoyo (best supportive care, BSC) (N=500)			Placebo más BSC (N=253)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Disminución de la hemoglobina	78.5	4.7	0.6	66.3	2.8	0
Disminución de la cuenta de plaquetas	40.5	2.4	0.4	16.8	0.4	0
Disminución de la cuenta de neutrófilos	2.8	0.6	0	0	0	0
Disminución de la cuenta de linfocitos	54.1	9.3	0	34.8	3.6	0.4
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
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
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
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
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Proteinuria	83.6	1.8	0	61.0	0.8	0
<b>Investigaciones</b>						
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 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), Versión 3.0

\*\* Índice internacional normalizado

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

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

**Tabla 5a: Anomalías en la prueba de enzimas hepáticas emergentes del tratamiento informadas en el estudio clínico de fase III controlado con placebo en pacientes asiáticos con CRC metastásico (CONCUR)**

Parámetro de laboratorio, (en % de muestras investigadas)	Stivarga® más BSC <sup>§</sup> (N=136)			Placebo más BSC <sup>§</sup> (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

<sup>§</sup> Mejor atención de apoyo

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

**Tabla 6: Alteraciones en los análisis de laboratorio emergentes del tratamiento reportadas 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 BSC (N=132)			Placebo más BSC (N=66)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Disminución de la hemoglobina	75.0	3.0	-	72.7	1.5	-
Disminución de la cuenta de plaquetas	12.9	0.8	0	1.5	0	1.5
Disminución de la cuenta de neutrófilos	15.9	2.3	0.8	12.1	3.0	0
Disminución de la cuenta de linfocitos	29.5	7.6	0	24.2	3.0	0
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
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

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga® más BSC (N=132)			Placebo más BSC (N=66)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>						
Bilirrubina elevada	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
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Proteinuria	59.2	3.1	-	52.5	3.4	-
<b>Investigaciones</b>						
Aumento del Índice internacional normalizado (International Normalized Ratio, 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 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), Versión 4.0

\*\* Índice internacional normalizado

- No hay Grado 4 (valor límite de laboratorio) denotado en Criterios terminológicos comunes para eventos adversos (CTCAE), Versión 4.0

**Tabla 7: Anormalidades en la prueba de laboratorio asociadas al tratamiento, reportadas en el estudio clínico de fase III con control de placebo en pacientes con HCC (RESORCE)**

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga® más BSC (N=374)			Placebo más BSC (N=193)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>						
Disminución de 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 de recuento de linfocitos	67.8	15.5	1.9	58.5	11.2	0.5

Parámetro de laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga® más BSC (N=374)			Placebo más BSC (N=193)		
	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*	Todos los grados*	Grado 3*	Grado 4*
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	-					
Disminución de calcio	23.4	0.3	0	10.1	0	0
Disminución de potasio	30.7	3.8	0.5	9.0	2.1	0
Disminución de fosfato	70.4	32.3	1.6	31.4	6.9	0
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>						
Incremento de bilirrubina	78.2	12.9	3.0	54.5	11.0	4.7
Incremento de AST	92.7	16.2	1.6	84.3	17.3	2.6
Incremento de ALT	70.4	5.7	0.5	58.6	4.7	0
<b>Trastornos urinarios y renales</b>						
Proteinuria	51.0	16.7	-	36.5	3.1	-
<b>Investigaciones</b>						
Incremento de INR**	44.4	0.7	-	35.4	2.1	-
Incremento de lipasa	40.5	11.2	3.0	27.0	7.6	1.1
Incremento de amilasa	23.0	2.5	0.3	19.0	2.2	0.5

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

\*\* Índice internacional normalizado

- No hay Grado 4 (valor límite de laboratorio) denotado en CTCAE, Versión 4.0

## 12. PRECAUCIÓN EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

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, 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 ABC).

Se observaron alteraciones de los dientes y huesos y los efectos adversos en el sistema reproductor fueron más pronunciados en animales jóvenes y en crecimiento, y estos indican un posible riesgo para niños y adolescentes.

No se han realizado estudios específicos sobre fertilidad. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que 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 ABC). Los cambios observados solo fueron parcialmente reversibles.



Se demostró un efecto de regorafenib en el desarrollo intrauterino en conejos a exposiciones por debajo de la exposición anticipada en seres humanos (según la comparación del ABC). Los hallazgos más importantes incluyeron malformaciones del sistema urinario, del corazón, de los vasos principales y del esqueleto.

No hubo ningún indicio de un potencial genotóxico de regorafenib evaluado en estudios estándar *in vitro* e *in vivo* en ratones.

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

### 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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.

**STIVARGA®** debe tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben deglutirse enteros con agua después de una comida ligera que contenga menos del 30% de grasas (consulte la sección "Farmacocinética"). Como ejemplo de comida ligera (de bajo contenido de grasa) se incluye una taza de cereales, 250 ml (8 onzas) o un vaso de leche descremada, un pan tostado con mermelada, jugo de manzanas y una taza de café o té (520 calorías, 2 g de grasas, 17 g de proteínas, 93 g de carbohidratos).

Si se omite una dosis de **STIVARGA®**, debe tomarse el mismo día tan pronto como el paciente lo recuerde. El paciente no debe tomar dos dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable (consulte la sección "Precauciones generales").

#### 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 recomendadas de la dosis y medidas de control en caso de una reacción cutánea de manos y pies (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar) consulte la Tabla 8.

**Tabla 8: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas para la HFSR**

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.

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

Para modificaciones de la dosis y medidas de control recomendadas en caso de empeoramiento en las pruebas de función hepática consideradas en relación con el tratamiento con **STIVARGA®** consulte la Tabla 9 (consulte también la sección “Precauciones generales”).

**Tabla 9: 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 normal (ULN, siglas en inglés) (máximo Grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con <b>STIVARGA®</b> . 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 a ≤20 veces el ULN (Grado 3)	1.º aparición	Interrumpir el tratamiento con <b>STIVARGA®</b> . Monitorear las transaminasas semanalmente hasta que regresen a <3 veces el ULN o al valor inicial.  Reiniciar: Si el beneficio potencial supera el riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con <b>STIVARGA®</b> , 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 <b>STIVARGA®</b> de manera permanente.
>20 veces el ULN (Grado 4)	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con <b>STIVARGA®</b> de manera permanente.
>3 veces el ULN (Grado 2 o mayor) con bilirrubina concomitante >2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender el tratamiento con <b>STIVARGA®</b> 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.

**STIVARGA®** se elimina principalmente por vía hepática.

No se observaron diferencias clínicamente importantes durante la exposición entre pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) 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 (consulte también las secciones “Precauciones generales” y “Farmacocinética”).

**STIVARGA®** no se recomienda para uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) debido a que **STIVARGA®** no ha sido estudiado en esta población.

### 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 requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (consulte, además, la sección “Farmacocinética”).

### Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida.

### **Adultos Mayores**

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición, la seguridad o la eficacia entre los pacientes ancianos (de 65 años de edad en adelante) y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores (consulte, además, la sección “Farmacocinética”).

### **Género**

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias relevantes en la exposición, la seguridad o la eficacia entre los pacientes de sexo femenino y masculino. No es necesario ajustar la dosis tomando en consideración el género. (consulte, además, la sección “Farmacocinética”).

### **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 (consulte también la sección “Farmacocinética”). Se observó mayor incidencia de reacción cutánea de manos y pies (HFSR), anomalías graves en la prueba de la función hepática y disfunción hepática en pacientes asiáticos (particularmente en japoneses) tratados con **STIVARGA®** en comparación con pacientes caucásicos. Los pacientes asiáticos tratados con **STIVARGA®** en estudios clínicos provenían principalmente de Asia Oriental (~90 %).

### **Vía de administración**

Oral. Ingerir los comprimidos enteros con un vaso con agua.

## **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

La dosis más alta de **STIVARGA®** estudiada clínicamente fue 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, disminución del apetito, 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 tratamiento con **STIVARGA®**, un profesional médico debe iniciar el mejor cuidado de apoyo, y el paciente debe quedar en observación hasta su estabilización clínica.

## **15. PRESENTACIONES**

- Caja de cartón con un frasco con 28 comprimidos de 40 mg.
- Caja de cartón con tres frascos con 28 comprimidos de 40 mg cada frasco.

## **16. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 25°C.

Consérvese los comprimidos en el frasco original. Contiene un desecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del frasco.

Mantenga el frasco bien cerrado 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 este periodo, el producto debe desecharse.

**Instrucciones de empleo/manipulación.**

Presione la tapa a prueba de niños de acuerdo con las instrucciones indicadas en la tapa mientras gira hacia la izquierda. Contiene un desecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del frasco.

**17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se administre durante el embarazo y la lactancia.

Este medicamento contiene 2.427 mmol (equivalente a 55.8 mg) de sodio por dosis diaria (160 mg).

Este medicamento contiene 1.68 mg de lecitina (derivada de la soya) por dosis diaria (160 mg).

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

**18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO.**

Hecho en Alemania por:

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen, Alemania.

Distribuido por:

Bayer de México S.A. de C.V.

Carr. México-Toluca Km. 52.5

C.P. 52000, Lerma, México, México.

**19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SSA.**

Reg. No. 231M2014 SSA IV