



**Stivarga®
regorafenibe**

APRESENTAÇÕES

Stivarga® (regorafenibe) é apresentado na forma de comprimido revestido com 40 mg de regorafenibe em cartucho com 3 frascos plásticos contendo 28 comprimidos revestidos cada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Stivarga® (regorafenibe) contém 40 mg de regorafenibe (equivalente a 41,49 mg de regorafenibe monoidratado).

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, laca rosa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Stivarga® (regorafenibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

➤ **Tumores estromais gastrintestinais (GIST)**

A eficácia clínica e a segurança de Stivarga® (regorafenibe) foram avaliadas em um estudo fase III internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado em pacientes com tumores estromais gastrintestinais (GIST) previamente tratados com 2 inibidores de tirosina quinase (imatinibe e sunitinibe).

A análise do desfecho primário de eficácia da Sobrevida Livre de Progressão (SLP) foi conduzida após 144 eventos SLP (avaliação cega central). Também, foram avaliados



desfechos secundários, como Tempo para Progressão (TP) e Sobrevida Global (SG) (análise interina).

No total, 199 pacientes com GIST foram randomizados 2:1 para receberem 160 mg de regorafenibe mais Melhores Cuidados de Suporte (“Best Supportive Care – BSC”) (n=133) oralmente uma vez por dia ou placebo mais BSC (n=66) por 3 semanas de tratamento seguido por 1 semana sem tratamento. A média da dose diária recebida de regorafenibe foi de 140 mg.

Pacientes continuaram o tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Para pacientes recebendo placebo que experimentaram progressão da doença, foi oferecido regorafenibe abertamente (opção “cross-over”). Para pacientes recebendo regorafenibe que experimentaram progressão da doença e para os quais, na opinião do investigador, o tratamento com regorafenibe estava proporcionando benefício clínico, foi oferecida a oportunidade de continuar com regorafenibe abertamente.

Dos 199 pacientes randomizados, a idade mediana foi de 58 anos, 64% eram homens, 68% eram caucasianos e todos os pacientes tinham “Performance Status ECOG” de 0 ou 1, na avaliação basal (“baseline”). O tempo mediano total desde a progressão mais recente ou recaída da randomização foi de 6 semanas.

Regorafenibe mais BSC resultou em SLP significativamente mais longa quando comparado ao placebo mais BSC com “hazard ratio” de 0,268 [95% CI 0,185; 0,388] e a SLP mediana de 4,8 meses vs. 0,9 meses ($p < 0,000001$) (veja Tabela 1). O risco relativo de progressão da doença ou morte foi reduzido em aproximadamente 73,2% em pacientes tratados com regorafenibe comparado a pacientes tratados com placebo (veja Figura 1). O aumento na SLP foi consistente, independente de idade, sexo, região demográfica, linhas de tratamento anteriores e “performance status ECOG”.

Adicionalmente, 56 pacientes do grupo placebo mais BSC receberam Stivarga® (regorafenibe) abertamente após “cross-over” seguido de progressão da doença e total de 41 pacientes em tratamento com Stivarga® (regorafenibe) continuaram uso após



progressão da doença. As medianas secundárias SLP (medida com avaliação do investigador) foram 5,0 e 4,5 meses, respectivamente.

TP foi significativamente mais longo em pacientes recebendo regorafenibe mais BSC do que em pacientes recebendo placebo mais BSC com “hazard ratio” de 0,248 [95% CI; 0,170; 0,364], e TP mediano de 5,4 meses versus 0,9 meses ($p < 0.000001$) (veja Tabela 1).

No momento da análise primária para SLP, o HR (“hazard ratio”) da análise SG indicou tendência para efeito positivo do tratamento (HR = 0,772 [IC 95%; 0,423; 1,408]; $p = 0,199$; SG mediana não alcançada em ambos os braços) apesar do “cross-over” de 85% dos pacientes inicialmente randomizados para o braço placebo, após progressão. (veja Tabela 1, Figura 2).

Tabela 1: Resultados de eficácia a partir do estudo GRID:

Parâmetros de Eficácia	“Hazard Ratio”* (IC 95%)	Valor P (“one sided”)	Mediana (IC 95%)	
			Stivarga® (regorafenibe) mais BSC§ (N=133)	Placebo mais BSC§ (N=66)
Sobrevida livre de progressão	0,268 (0,185;0,388)	<0,000001	4,8 meses (4,0; 5,7)	0,9 meses (0,9; 1,1)
Tempo para progressão	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 meses (4,1; 5,7)	0,9 meses (0,9; 1,1)
Sobrevida global	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NR**	NR**

§ Melhores Cuidados de Suporte (“Best Supportive Care”)

*“Hazard ratio” < 1 a favor de Stivarga® (regorafenibe)

**NR: não alcançado



Figura 1: Curvas Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão

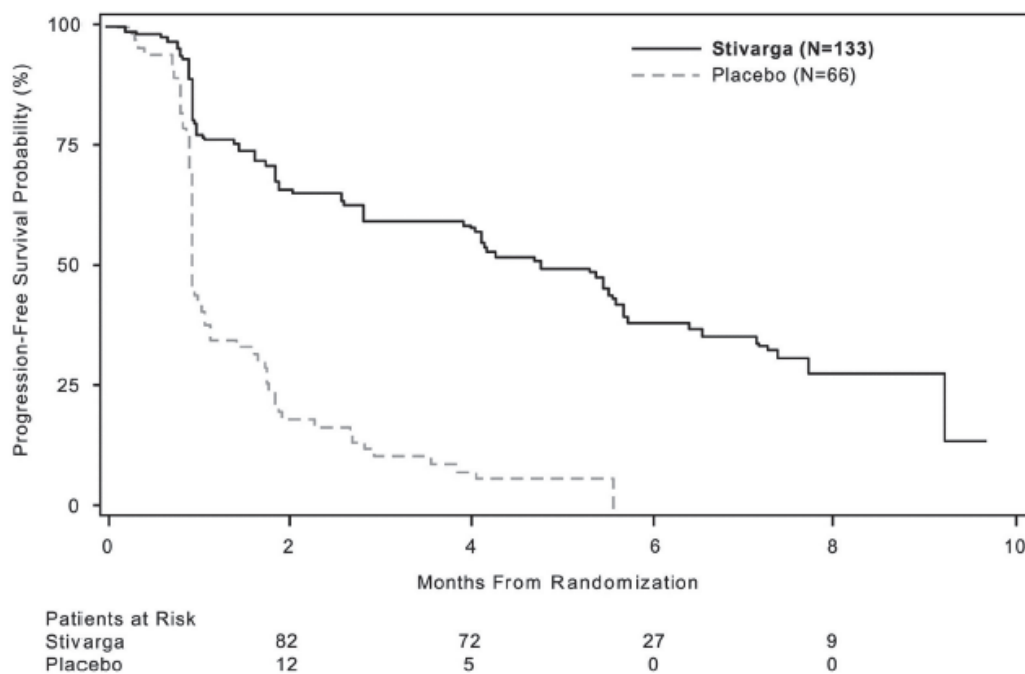
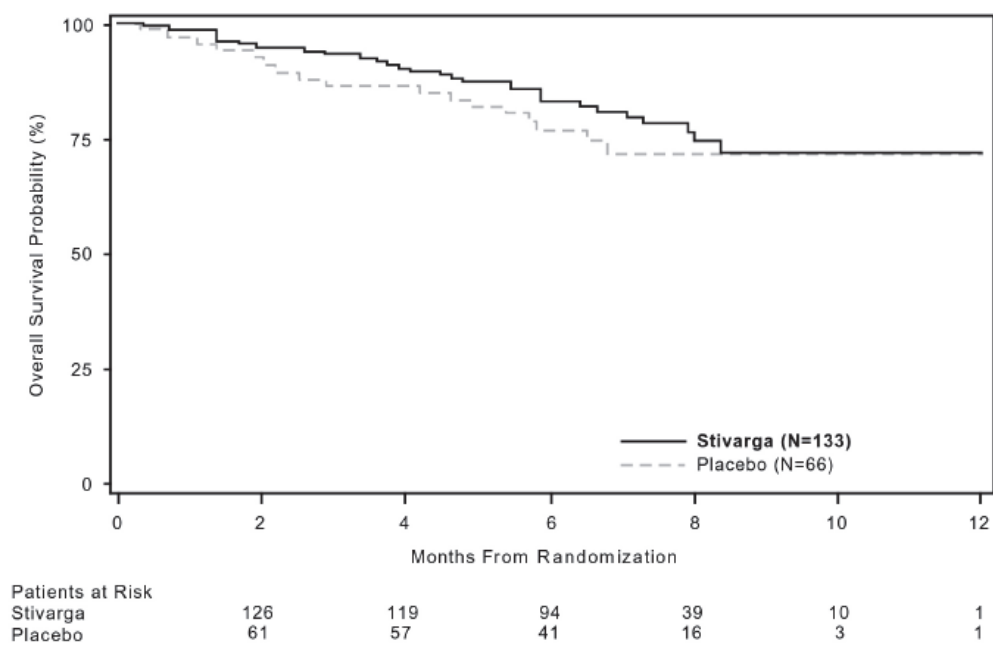


Figura 2: Curvas Kaplan-Meier de Sobrevida Global





Uma análise atualizada de SG foi realizada após ocorrerem 139 eventos de SG. Não houve diferença estatisticamente significativa no nível unilateral 0,025 (valor-p unilateral = 0,180) na SG entre os grupos de tratamento (HR = 0,849, IC 95%: 0,597 a 1,206; SG mediana de 529 dias em ambos os grupos de tratamento). Como a análise de sobrevida global foi confundida pela alta proporção de pacientes no grupo placebo que iniciaram tratamento aberto com regorafenibe após progressão prévia (84,8%), análises exploratórias usando dois métodos diferentes [tempo de falha estrutural preservando o posto (RPSFT) e estimativa dos parâmetros iterativos (IPE)] foram realizadas visando corrigir o efeito do cruzamento de pacientes do braço placebo para o braço regorafenibe sobre o resultado da SG. A razão de risco ajustada pelo método RPSFT foi de HR= 0,338, o que representa uma redução de 66,0% no risco de morte no grupo tratado com regorafenibe em comparação com o grupo placebo. A razão de risco ajustada pelo método IPE foi de HR= 0,508, o que representa uma redução de 49,0% no risco de morte no grupo tratado com regorafenibe em comparação com placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidor da proteína quinase.

- Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O regorafenibe é um agente oral de desativação do tumor que bloqueia potentemente as multi proteínas quinases, inclusive quinases envolvidas na angiogênese tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogênese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) e o microambiente tumoral (PDGFR, FGFR). Particularmente, regorafenibe inibe KIT mutante, o maior promotor oncogênico em tumores estromais gastrintestinais e consequentemente, bloqueia a proliferação de células tumorais. Em estudos pré-clínicos, regorafenibe tem demonstrado atividade antitumoral potente em um amplo espectro de modelos tumorais inclusive nos modelos de tumores estromal gastrintestinal controlados pelos seus efeitos antiangiogênico e antiproliferativo. Adicionalmente, regorafenibe tem mostrado efeito antimetastático in vivo. Os principais metabólitos humanos (M-2 e M-5) exibiram eficácia similar comparada ao regorafenibe nos modelos in vitro e in vivo.



➤ **Propriedades farmacocinéticas**

- Absorção

O regorafenibe atinge níveis médios plasmáticos de pico em torno de 2,5 mg/L em cerca de 3 a 4 horas após dose oral única de 160 mg, administrado em 4 comprimidos revestidos de 40 mg de regorafenibe cada. A biodisponibilidade relativa média dos comprimidos revestidos comparado à solução oral é de 69-83%.

As concentrações de regorafenibe e de seus principais metabólitos farmacologicamente ativos M-2 (N-óxido) e M-5 (N-óxido e N-desmetil) foram maiores quando administrados após café da manhã com baixo teor de gordura ("light") do que comparado ao mesmo café da manhã com alto teor de gordura ou jejum. A exposição para regorafenibe foi aumentada em 48% quando administrado com café da manhã com alto teor de gordura e 36% quando administrado com café da manhã com baixo teor de gordura em comparação ao jejum. As exposições dos metabólitos M-2 e M-5 são maiores quando regorafenibe é administrado com café da manhã com baixo teor de gordura em comparação à condição de jejum e menores quando administrado em refeição com alto teor de gordura, corresponda à condição de jejum.

- Distribuição

Perfis plasmáticos de concentração-tempo de regorafenibe, assim como dos principais metabólitos em circulação, mostram múltiplos picos no intervalo de dose de 24 horas, que são atribuídos à circulação entero-hepática. A ligação de proteínas in vitro de regorafenibe às proteínas plasmáticas humanas é alta (99,5%). A ligação in vitro das proteínas com M-2 e M-5 é maior (99,8% e 99,95%, respectivamente) do que com regorafenibe. Os metabólitos M-2 e M-5 são substratos fracos da glicoproteína-P. O metabólito M-5 é um substrato BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama) fraco.

- Metabolismo/Biotransformação

O regorafenibe é metabolizado primariamente no fígado pelo metabolismo oxidativo mediado pelo CYP3A4, assim como pela glicuronidação mediada pelo UGT1A9. Dois metabólitos principais e seis metabólitos menores de regorafenibe têm sido identificados no plasma. Os principais metabólitos circulantes de regorafenibe no plasma humano são



M-2 (N-óxido) e M-5 (N-óxido e N-desmetil), que são farmacologicamente ativos e têm concentrações similares às de regorafenibe no estado de equilíbrio. O M-2 é também metabolizado pelo metabolismo oxidativo mediado pelo CYP3A4, assim como por glicuronidação mediada pela UGT1A9.

Os metabólitos podem ser reduzidos ou hidrolisados no trato gastrointestinal pela flora microbiana, permitindo reabsorção da droga não conjugada e metabólitos (circulação êntero-hepática). A coadministração de uma dose única de regorafenibe após pré-tratamento com neomicina (um agente antimicrobiano pouco absorvido que erradica a microflora gastrointestinal) não teve nenhum efeito significativo sobre a exposição de regorafenibe. Houve uma diminuição na exposição de M-2 e M-5 em 76% e 86%, respectivamente.

- Eliminação

Após administração oral, a meia-vida média de eliminação de regorafenibe e seu metabólito M-2 no plasma variam de 20 a 30 horas em diferentes estudos. A meia-vida de eliminação média do metabólito M-5 é de aproximadamente 60 horas (taxas de 40 a 100 horas).

Aproximadamente 90% da dose radioativa foi recuperada em 12 dias após a administração, com cerca de 71% da dose excretada nas fezes (47% como composto-mãe, 24% como metabólito) e cerca de 19% da dose excretada na urina como glicuronídeos. Excreção urinária de glicuronídeos diminuiu abaixo de 10% sob condições de estado de equilíbrio. O composto-mãe encontrado nas fezes pode ser derivado da droga não absorvida, degradação intestinal dos glicuronídeos ou redução do metabólito M-2. O M-5 pode ser reduzido a M-4 no trato gastrointestinal pela flora microbiana, permitindo a reabsorção do M-4 (circulação êntero-hepática). M-5 é finalmente excretado via M-4 assim como M-6 (ácido carboxílico) nas fezes.

- Linearidade/Não linearidade

A exposição sistêmica de regorafenibe no estado de equilíbrio aumenta proporcionalmente à dose até 60 mg e menos que proporcionalmente para doses maiores que 60 mg. Acúmulo de regorafenibe no estado de equilíbrio resulta em aumento em cerca de duas vezes nas concentrações plasmáticas, que é consistente com a meia-vida de



eliminação e a frequência das doses. No estado de equilíbrio, regorafenibe alcança níveis médios plasmáticos de pico em torno de 3,9 mg/L (8,1 micromolar) após administração oral de 160 mg de regorafenibe, e o pico para relação entre as concentrações plasmáticas médias é menor que 2.

Ambos os metabólitos, M-2 e M-5, exibem acúmulo não-linear, que pode ser causado pela recirculação entero-hepática ou saturação da via UGT1A9. Enquanto que concentrações plasmáticas de M-2 e M-5 após dose única de regorafenibe são muito mais baixas do que aquelas do composto parente, concentrações plasmáticas de estado de equilíbrio de M-2 e M-5 são comparáveis as de regorafenibe.

- Informações adicionais para populações especiais

- **Pacientes com insuficiência hepática**

A farmacocinética de Stivarga® (regorafenibe) em pacientes com insuficiência hepática Child-Pugh A e B (leve a moderada) foram similares a farmacocinética em pacientes com função hepática normal. Não há dados para pacientes com insuficiência hepática Child-Pugh C (grave). O regorafenibe é eliminado principalmente por via hepática, e a exposição pode ser aumentada nesta população de pacientes.

- **Pacientes com insuficiência renal**

Dados clínicos disponíveis e modelo farmacocinético baseado na fisiologia indicam exposição em estado de equilíbrio similar de regorafenibe e seus metabólitos M-2 e M-5 em pacientes com insuficiência renal leve e moderada comparado com pacientes com função renal normal. A farmacocinética de regorafenibe não foi estudada em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em fase final. De qualquer maneira, modelo farmacocinético baseado na fisiologia não prediz qualquer mudança relevante na exposição desses pacientes.

- **Pacientes idosos**



A idade não afetou a farmacocinética de regorafenibe sobre a faixa etária estudada (29-85 anos).

- **Gênero**

A farmacocinética de regorafenibe não é influenciada pelo sexo/gênero do paciente.

- **Diferenças étnicas**

A exposição de regorafenibe em diversas populações asiáticas (chineses, japoneses, coreanos) está dentro da mesma taxa encontrada nos caucasianos.

- **Eletrofisiologia cardíaca / prolongamento de QT**

Nenhum efeito de prolongamento de QTc foi observado após administração de 160 mg de regorafenibe no estado de equilíbrio em um estudo específico para análise de QT em homens e mulheres com câncer.

➤ **Dados pré-clínicos de segurança**

- Toxicidade sistêmica

Após dosagens repetidas em camundongos, ratos e cachorros, foram observados efeitos adversos em alguns órgãos, principalmente nos rins, fígado, trato digestivo, coração, glândula tireoide, sistema linfo-hematopoiético, sistema endócrino, sistema reprodutivo e pele. Estes efeitos ocorreram na exposição sistêmica na faixa ou abaixo da exposição humana antecipada (baseado na comparação AUC).

Foram observadas alterações dos dentes e ossos, e efeitos adversos no sistema reprodutivo, que foram mais evidentes em animais jovens e em crescimento, bem como em ratos jovens, o que indica um risco potencial para crianças e adolescentes.

- Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos sobre o potencial carcinogênico de regorafenibe.

Não há indicação de potencial genotóxico de regorafenibe testado em amostras padrão in vitro e in vivo em camundongos.



- Toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento

Não foram realizados estudos específicos para fertilidade. Contudo, o potencial de regorafenibe para causar efeitos adversos na reprodução de homens e mulheres deve ser considerado, baseado nas mudanças morfológicas nos testículos, ovários e útero observadas em ratos e cachorros após dosagens repetitivas a exposições inferiores a exposição humana esperada (baseada na comparação AUC). As mudanças observadas foram somente parcialmente reversíveis.

Foi demonstrado efeito de regorafenibe no desenvolvimento intrauterino em coelhos a exposições inferiores a exposição humana esperada (baseada na comparação AUC). Os principais achados consistiram na má formação do sistema urinário, sistema cardíaco e de grandes vasos, além do esqueleto.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicação para o uso de Stivarga® (regorafenibe).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ Efeitos hepáticos

Foram observadas frequentemente anormalidades nos testes de função hepática (alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina) em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe). Foram relatadas anormalidades graves no teste da função hepática (Grau 3 a 4) e disfunção hepática com manifestações clínicas (incluindo desfechos fatais) em uma pequena porção de pacientes (veja “Reações Adversas”).

É recomendado realizar teste de função hepática (ALT, AST e bilirrubina) antes de iniciar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) e monitorar cuidadosamente (pelo menos a cada 2 semanas) durante os primeiros 2 meses de tratamento. Depois disso, o monitoramento periódico deverá continuar pelo menos mensalmente e conforme indicação clínica.



O regorafenibe é uma uridina difosfato glicuronosil transferase inibidor UGT1A1 (veja “Interações Medicamentosas”). Pode ocorrer hiperbilirrubinemia indireta (não conjugada) leve em pacientes com síndrome de Gilbert.

Para pacientes com piora dos testes de função hepática considerada relacionada ao tratamento com Stivarga® (regorafenibe) (por exemplo, onde nenhuma causa alternativa é evidente, tais como colestase pós-hepática ou progressão da doença) a modificação da dose e a recomendação de monitoramento devem ser seguidas conforme Tabela 2 (veja “Posologia e Modo de Usar” – subitem “Modificação da dose”).

É recomendável monitorar cuidadosamente a segurança geral nos pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (veja “Posologia e Modo de Usar” – subitem “Pacientes com Insuficiência Hepática” e “Propriedades Farmacocinéticas”). Stivarga® (regorafenibe) não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) uma vez que Stivarga® (regorafenibe) não foi estudado nesta população e a exposição pode estar aumentada nestes pacientes.

➤ Hemorragia

Stivarga® (regorafenibe) têm sido associado ao aumento de incidência de eventos hemorrágicos, alguns deles fatais, (veja “Reações Adversas”). Contagem sanguínea e parâmetros da coagulação devem ser monitorados em pacientes com predisposição a sangramentos e naqueles tratados com anticoagulantes (por exemplo, varfarina e femprocumona), ou outra medicação concomitante que aumente o risco de sangramento. Em situações de sangramento grave, necessitando intervenção médica urgente, deve-se considerar a descontinuação permanente de Stivarga® (regorafenibe).

➤ Isquemia cardíaca e infarto

Stivarga® (regorafenibe) tem sido associado ao aumento da incidência de isquemia do miocárdio e infarto (veja “Reações Adversas”).



Pacientes com histórico de doença cardíaca isquêmica devem ser monitorados em relação aos sinais clínicos e sintomas de isquemia do miocárdio. Em pacientes que desenvolveram isquemia cardíaca e/ou infarto, é recomendável interromper o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) até que seja solucionado. A decisão de reiniciar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) deve ser baseada em considerações cuidadosas dos benefícios e riscos potenciais de cada paciente.

Stivarga® (regorafenibe) deve ser descontinuado permanentemente se não houver solução.

Não foram observadas diferenças entre Stivarga® (regorafenibe) e placebo na incidência de arritmias cardíacas clinicamente relevantes ou insuficiência cardíaca.

➤ **Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível**

Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) foi relatada em associação com Stivarga® (regorafenibe) (veja “Reações Adversas”).

Sinais e sintomas de SLPR incluem convulsões, cefaleia, alteração mental, distúrbio visual ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de SLPR requer confirmação por exame de imagem cerebral. Em pacientes desenvolvendo SLPR é recomendada a descontinuação de Stivarga® (regorafenibe), juntamente com o controle da hipertensão e monitoramento médico de suporte de outros sintomas. A segurança para reinício do tratamento com Stivarga® (regorafenibe) em pacientes que experimentaram previamente a SLPR é desconhecida.

➤ **Perfuração gastrointestinal e fístula**

Perfuração gastrointestinal (incluindo desfechos fatais) e fístula foram reportadas em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) (veja “Reações Adversas”). Esses eventos também são conhecidos como complicações relacionadas à doenças comuns em pacientes com doenças malignas intra-abdominais. Em pacientes que desenvolvam perfuração gastrointestinal ou fístula é recomendada a descontinuação de Stivarga® (regorafenibe). A segurança do reinício da terapia com Stivarga® (regorafenibe) após perfuração gastrointestinal ou fístula não é conhecida.



➤ **Hipertensão arterial**

Stivarga® (regorafenibe) foi associado com incidência aumentada de hipertensão arterial (veja “Reações Adversas”). A pressão arterial deve ser controlada antes de iniciar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe). É recomendado monitorar a pressão arterial e tratar a hipertensão de acordo com a prática médica padrão. Em caso de hipertensão grave ou persistente, a despeito do tratamento médico adequado, Stivarga® (regorafenibe) deve ser interrompido temporariamente e/ou a dose reduzida a critério do tratamento médico (veja “Posologia e Modo de Usar” – subitem “Modificação da Dose”). Em caso de crise hipertensiva, Stivarga® (regorafenibe) deve ser descontinuado.

➤ **Dificuldade de cicatrização**

Não foi conduzido nenhum estudo formal sobre o efeito de Stivarga® (regorafenibe) na cicatrização. Entretanto, como medicamentos com propriedades antiangiogênicas podem suprimir ou interferir na cicatrização, recomenda-se a interrupção temporária de Stivarga® (regorafenibe), como medida de precaução, em pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte. A experiência clínica referente ao tempo de reinício da terapia após intervenção cirúrgica de grande porte é limitada. Portanto, a decisão de retomar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) após intervenção cirúrgica de grande porte deve ser baseada na avaliação clínica da cicatrização adequada.

➤ **Toxicidade dermatológica**

Reações cutâneas mão-pé (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar) e erupção cutânea (rash) representam as reações adversas dermatológicas mais frequentemente observadas com Stivarga® (regorafenibe) (veja “Reações Adversas”). Em estudos clínicos, observou-se uma incidência mais elevada de HFSR em pacientes asiáticos (em especial, japoneses) tratados com Stivarga® (regorafenibe) em comparação com caucasianos (veja “Posologia e Modo de Usar”). Medidas para prevenção de HFSR incluem o controle de calosidades e o uso de palmilhas e luvas para prevenir a pressão por stress das solas e palmas. O manejo da HFSR pode incluir o uso de cremes queratolíticos (por exemplo, cremes a base de ureia, ácido



salicílico ou a base de alfa hidroxiácidos aplicados com moderação somente nas áreas afetadas) e cremes hidratantes (aplicados livremente) para alívio sintomático. Deve-se considerar redução de dose e/ou interrupção temporária de Stivarga® (regorafenibe) em casos graves, e descontinuação permanente de Stivarga® (regorafenibe) nos casos persistentes (veja “Posologia e Modo de Usar” – subitem “Modificação da Dose”).

➤ **Alterações em testes laboratoriais bioquímicos e metabólicos**

Stivarga® (regorafenibe) tem sido associado com incidência aumentada de anormalidades eletrolíticas (incluindo hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalemia) e anormalidades metabólicas (incluindo aumento do hormônio estimulante da tireoide, lipase e amilase). As anormalidades são geralmente de gravidade leve a moderada, não associadas com manifestações clínicas e, geralmente, não requerem interrupção ou redução da dose. Recomenda-se monitorar os parâmetros bioquímicos e metabólicos durante o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) e instituir, se necessário, terapia de reposição adequada de acordo com a prática clínica padrão. Devem ser consideradas a interrupção ou redução da dose, ou descontinuação permanente de Stivarga® (regorafenibe) em casos de anormalidades significativas persistentes ou recorrentes (veja “Posologia e Modo de Usar” – subitem “Modificação da Dose”).

➤ **Gravidez, Lactação e Fertilidade**

- Contracepção

Mulheres em idade reprodutiva devem ser informadas que regorafenibe pode causar dano fetal.

Mulheres em idade reprodutiva e homens devem garantir contracepção efetiva durante o tratamento e até 8 semanas após completar o tratamento.

- Gravidez

Não há dados sobre o uso de regorafenibe em mulheres grávidas.

Baseado em seu mecanismo de ação, suspeita-se que regorafenibe cause dano fetal quando administrado durante a gravidez.



Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (veja “Dados pré-clínicos de segurança”).

Stivarga® (regorafenibe) não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e após cuidadosa avaliação dos benefícios para a mãe e do risco para o feto.

Categoria D – “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez”.

- Lactação

Não se sabe se regorafenibe ou seus metabólitos são excretados no leite humano.

Em ratos, regorafenibe ou seus metabólitos são excretados no leite.

O risco para o lactente não pode ser excluído. O regorafenibe pode causar dano no crescimento e desenvolvimento infantil (veja “Dados pré-clínicos de segurança”).

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Stivarga® (regorafenibe).

- Fertilidade

Não há dados sobre o efeito de Stivarga® (regorafenibe) na fertilidade humana. Resultados de estudos em animais indicam que regorafenibe pode prejudicar a fertilidade masculina e feminina (veja “Dados pré-clínicos de segurança”).

➤ Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas

Não foi conduzido estudo sobre o efeito de Stivarga® (regorafenibe) na habilidade de dirigir veículos ou usar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ Inibidores/Indutores de CYP3A4

Dados in vitro indicam que regorafenibe é metabolizado pelo citocromo CYP3A4 e uridina difosfato glicuronosil transferase UGT1A9.



Administração de cetoconazol (400 mg por 18 dias), um potente inibidor de CYP3A4, com uma dose única de regorafenibe (160 mg no dia 5) resultou em um aumento na exposição média (AUC) de regorafenibe de aproximadamente 33% e uma diminuição na exposição média dos metabólitos ativos M-2 (N-óxido) e M-5 (N-óxido e N-desmetil) de aproximadamente 90%. É recomendável evitar o uso concomitante de inibidores potentes da atividade do CYP3A4 (por exemplo, claritromicina, suco de toranja (“grapefruit”), itraconazol, cetoconazol, posaconazol, telitromicina e voriconazol) uma vez que a sua influência sobre a exposição em estado de equilíbrio de regorafenibe e seus metabólitos (M-2 e M-5) não foi estudada.

Administração de rifampicina (600 mg por 9 dias), um potente indutor de CYP3A4, com uma dose única de regorafenibe (160 mg no dia 7) resultou em redução na exposição média (AUC) de regorafenibe de aproximadamente 50%, aumento de 3 a 4 vezes na exposição média do metabólito ativo M-5 e nenhuma alteração na exposição do metabólito ativo M-2. Outros indutores potentes de CYP3A4 (por exemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, erva de São João) também podem aumentar o metabolismo de regorafenibe. Uma vez que a redução das concentrações plasmáticas de regorafenibe pode resultar em diminuição da eficácia, devem ser evitados indutores potentes de CYP3A4, ou deve ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo, com nenhum potencial ou mínimo potencial para indução de CYP3A4.

➤ **Inibidores/Indutores da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e glicoproteína-P**

Dados *in vitro* indicam que os metabólitos ativos M-2 e M-5 são substratos da BCRP e glicoproteína-P. Inibidores e indutores da BCRP e glicoproteína-P podem interferir com a exposição de M-2 e M-5. A significância clínica destes achados é desconhecida.

➤ **Substratos UGT1A1 e UGT1A9**

Dados *in vitro* indicam que regorafenibe, assim como seu metabólito ativo M-2, inibe a glicuronidação mediada por uridina difosfato glicuronosil transferase UGT1A1 e UGT1A9, enquanto que M-5 somente inibe UGT1A1 a concentrações que são alcançadas *in vivo* no estado de equilíbrio.



A administração de regorafenibe com intervalo de 5 dias antes da administração de irinotecano resultou em aumento de aproximadamente 44% na exposição média (AUC) de SN-38, um substrato da UGT1A1 e um metabólito ativo do irinotecano. Foi observado também um aumento na AUC de irinotecano de aproximadamente 28%. Isso indica que a coadministração de regorafenibe pode aumentar a exposição sistêmica aos substratos UGT1A1 e UGT1A9. A significância clínica destes achados é desconhecida.

➤ **Substratos BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama) e glicoproteína-P**

Dados in vitro indicam que regorafenibe, M-2 e M-5 são inibidores da BCRP (valores CI_{50} em torno de 40 a 70 nanomolar [regorafenibe], 390 nanomolar [metabólito M-2] e 150 nanomolar [metabolito M-5]) e regorafenibe e M-2 são inibidores da glicoproteína-P (valores CI_{50} em torno de 2 micromolar [regorafenibe] e 1,5 micromolar [metabólito M-2]) em concentrações que são alcançadas in vivo no estado de equilíbrio. Coadministração de regorafenibe pode aumentar a concentração plasmática de substratos BCRP concomitantes, tal como metotrexato, ou substratos de glicoproteína-P, tal como digoxina.

➤ **Substratos seletivos isoforma CYP**

Dados in vitro indicam que regorafenibe é um inibidor competitivo do citocromo CYP2C8 (valor K_i de 0,6 micromolar), CYP2C9 (valor K_i de 4,7 micromolar), CYP2B6 (valor K_i de 5,2 micromolar) a concentrações que são alcançadas in vivo no estado de equilíbrio (pico de contração plasmática de 8,1 micromolar). A potência inibitória in vitro para CYP3A4 (valor K_i de 11,1 micromolar) e CYP2C19 (valor K_i de 16,4 micromolar) foi menos pronunciada.

Um estudo clínico de substrato exploratório foi realizado para avaliar o efeito de 14 dias de dosagem com 160 mg de regorafenibe sobre a farmacocinética de substratos exploratório de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (varfarina S), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (midazolam).

Dados farmacocinéticos indicam que regorafenibe pode ser administrado concomitantemente com substratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19 sem



interação medicamentosa clinicamente significativa (veja “Advertências e Precauções”).

➤ **Antibióticos**

O perfil de concentração-tempo indica que regorafenibe e seus metabólitos podem sofrer circulação êntero-hepática (veja “Propriedades Farmacocinéticas”). A coadministração com neomicina, um agente antimicrobiano pouco absorvido, utilizado para a erradicação da microflora gastrointestinal (o qual pode interferir com a circulação êntero-hepática de regorafenibe), não teve efeito sobre a exposição de regorafenibe. Houve uma diminuição significativa na exposição dos metabólitos ativos M-2 e M-5. Efeitos de outros antibióticos não foram estudados. A significância clínica do efeito da neomicina e de interações potenciais com outros antibióticos é desconhecida, mas pode resultar em diminuição da eficácia de Stivarga® (regorafenibe).

➤ **Agentes sequestrantes dos sais biliares**

O regorafenibe, M-2 e M-5 podem ser sujeitos à circulação êntero-hepática. Os agentes sequestrantes dos sais biliares tais como a colestiramina e o cholestagel podem interagir com o regorafenibe formando complexos insolúveis que podem influenciar a absorção (ou reabsorção), resultando em potencial diminuição da exposição. O significado clínico destas potenciais interações é desconhecido, mas pode resultar em diminuição da eficácia de regorafenibe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

Mantenha o produto em sua embalagem original para protegê-lo da umidade. Mantenha o dessecante dentro do frasco.

Mantenha o frasco hermeticamente fechado após primeira abertura.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Uma vez aberto, o medicamento demonstrou ser estável durante 4 semanas, mesmo sem o dessecante. Depois disto, o medicamento deve ser descartado.



“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

“Após aberto, válido por 4 semanas.”

➤ **Características organolépticas**

Comprimido revestido rosa claro, de formato oval, marcado com “Bayer” em um dos lados e “40” no outro lado.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral

➤ **Regime de dose**

A dose recomendada é de 160 mg de regorafenibe (4 comprimidos revestidos contendo 40 mg de regorafenibe cada) ingeridos via oral uma vez ao dia durante 3 semanas de terapia, seguido de 1 semana sem terapia para compreender um ciclo de 4 semanas.

Os comprimidos revestidos de Stivarga® (regorafenibe) devem ser ingeridos inteiros na mesma hora de cada dia. Os comprimidos revestidos devem ser ingeridos inteiros com água após refeição leve que contenha menos que 30% de gordura (veja “Propriedades Farmacocinéticas”). Exemplo de refeição leve (pouca gordura) inclui uma xícara de cereal, 250 mL ou um copo de leite desnatado, uma torrada com geleia, suco de maçã e uma xícara de café ou chá (520 calorias, 2 g de gordura, 17 g de proteína, 93 g de carboidrato).

Se uma dose de Stivarga® (regorafenibe) for esquecida, a mesma deve ser ingerida no mesmo dia, assim que o paciente se lembrar. O paciente não deve ingerir duas doses no mesmo dia para compensar uma dose esquecida. No caso de vômito após a administração de Stivarga® (regorafenibe), o paciente não deve ingerir comprimidos adicionais.

O tratamento deve continuar enquanto os benefícios forem observados ou até que ocorra toxicidade inaceitável (veja “Advertências e Precauções”).

➤ **Modificação da dose**



A interrupção e/ou redução da dose podem ser necessárias baseado na segurança e tolerabilidade individual. Modificações da dose devem ser aplicadas a cada 40 mg (um comprimido). A dose diária mais baixa recomendada é de 80 mg. A dose diária máxima é de 160 mg.

Para modificações recomendadas da dose e medidas em caso de reações cutâneas mão-pé (HFSR/síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar) – veja Tabela 1

Tabela 1: Modificações de dose recomendadas e medidas para HFSR

Grau de toxicidade da pele	Ocorrência	Modificações de dose recomendadas e medidas
Grau 1	Qualquer	Manter os níveis de dose e instituir imediatamente medidas de suporte para alívio dos sintomas.
Grau 2	Primeira ocorrência	Diminuir a dose em 40 mg (um comprimido revestido) e instituir imediatamente medidas de suporte. Se não ocorrer melhora, apesar da redução da dose, interromper a terapia por no mínimo 7 dias, até a resolução da toxicidade para Grau 0-1. O reescalonamento da dose é permitido a critério médico.
	Nenhuma melhora em 7 dias ou segunda ocorrência	Interromper a terapia até resolução da toxicidade para Grau 0-1. Quando retomar o tratamento, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido revestido) O reescalonamento da dose é permitido a critério médico.
	Terceira ocorrência	Interromper a terapia até resolução da toxicidade para Grau 0-1.



		Quando retomar o tratamento, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido revestido). O reescalonamento da dose é permitido a critério médico.
	Quarta ocorrência	Descontinuação do tratamento.
Grau 3	Primeira ocorrência	Instituir imediatamente medidas de suporte. Interromper a terapia por no mínimo 7 dias até resolução da toxicidade para Grau 0-1. Quando retomar o tratamento, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido revestido). O reescalonamento da dose é permitido a critério médico.
	Segunda ocorrência	Instituir imediatamente medidas de suporte. Interromper a terapia por no mínimo 7 dias até resolução da toxicidade para Grau 0-1. Quando retomar o tratamento, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido revestido).
	Terceira ocorrência	Descontinuação do tratamento.

Para medidas recomendadas e modificações de dose em caso de agravamento dos testes de função hepática considerados relacionados ao tratamento com Stivarga® (regorafenibe), veja Tabela 2 (veja também “Advertências e Precauções”).

Tabela 2: Medidas recomendadas e modificações de dose em caso de anormalidades no teste de função hepática relacionado ao medicamento

Elevações observadas de ALT e/ou AST	Ocorrência	Medidas recomendadas e modificação de dose
≤ 5 vezes maior que o	Qualquer ocorrência	Continuar o tratamento com



limite normal (ULN) (máximo grau 2)		Stivarga® (regorafenibe). Monitorar a função hepática semanalmente até as transaminases retornarem a < 3 vezes ULN (Grau 1) ou valor de base.
> 5 vezes ULN até ≤ 20 vezes ULN (grau 3)	Primeira ocorrência	Interromper o tratamento com Stivarga® (regorafenibe). Monitorar semanalmente as transaminases até retornarem a < 3 vezes ULN ou valor de base. Reinício: se o benefício potencial superar o risco de hepatotoxicidade, reiniciar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe), reduzir a dose em 40 mg (um comprimido revestido) e monitorar a função hepática semanalmente por pelo menos 4 semanas.
	Recorrência	Descontinuar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) permanentemente.
> 20 vezes ULN (grau 4)	Qualquer ocorrência	Descontinuar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) permanentemente.
> 3 vezes ULN (grau 2 ou maior) associado a bilirrubina > 2 vezes ULN	Qualquer ocorrência	Descontinuar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) permanentemente. Monitorar a função hepática semanalmente até resolução ou



		retorno ao valor de base. Exceção: pacientes com síndrome de Gilbert que desenvolvem elevação das transaminases devem ser monitorados conforme recomendações acima para as respectivas elevações observadas de ALT e/ou AST.
--	--	---

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Pacientes com insuficiência hepática

Regorafenibe é eliminado principalmente por via hepática.

Nenhuma diferença clinicamente importante na exposição foi observada entre pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B), comparado a pacientes com função hepática normal. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada.

É recomendado monitorar cuidadosamente a segurança geral nestes pacientes (veja “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinética”).

Stivarga® (regorafenibe) não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) uma vez que Stivarga® (regorafenibe) não foi estudado nesta população.

- Pacientes com insuficiência renal

Nenhuma diferença relevante na exposição, segurança ou eficácia foi observada nos estudos clínicos entre pacientes com insuficiência renal leve (estimada taxa de filtração glomerular (eGFR) 60-89 mL/min/1,73m²) e pacientes com função renal normal. Dados limitados de farmacocinética não indicam diferença na exposição de pacientes com insuficiência renal moderada (eGFR 30-59 mL/min/1,73m²). Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (veja “Propriedades



Farmacocinéticas”). Não há dados clínicos disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

- Crianças

Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Stivarga® (regorafenibe) em crianças e adolescente abaixo de 18 anos de idade.

- Pacientes idosos

Nenhuma diferença relevante foi observada na exposição, segurança ou eficácia nos estudos clínicos entre pacientes idosos (65 anos de idade ou mais) e pacientes mais jovens. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes idosos (veja “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Gênero

Nenhuma diferença relevante foi observada na exposição, segurança ou eficácia nos estudos clínicos entre pacientes do sexo feminino e do sexo masculino. Nenhum ajuste de dose é necessário baseado no gênero/sexo (veja “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Diferenças étnicas

Nenhuma diferença relevante foi observada na exposição ou eficácia entre pacientes de diferentes grupos étnicos. Nenhum ajuste de dose é necessário baseado na etnia (veja “Propriedades Farmacocinéticas”). Observou-se uma incidência mais elevada de reação cutânea mão-pé (HFSR), anormalidades graves nas provas de função hepática e disfunção hepática em pacientes asiáticos (em especial, japoneses) tratados com Stivarga® (regorafenibe) em comparação com caucasianos. Os pacientes asiáticos tratados com Stivarga® (regorafenibe) em estudos clínicos eram principalmente da Ásia Oriental (~90%).

➤ Instruções de uso/manuseio

Pressione o sistema de fechamento para baixo de acordo com as instruções da tampa enquanto gira a mesma para a esquerda. Mantenha o frasco hermeticamente fechado após primeira abertura. O dessecante contido no frasco não deve ser ingerido.



Qualquer medicamento não utilizado ou material de descarte deve ser eliminado de acordo com os requerimentos locais.

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

Veja “Advertências e Precauções” para informações adicionais, incluindo o manejo clínico, das seguintes reações adversas graves: efeitos hepáticos, hemorragia, isquemia cardíaca e infarto, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR), perfuração gastrintestinal e fístula, hipertensão arterial, dificuldade de cicatrização, toxicidade dermatológica e alterações dos testes laboratoriais bioquímicos e metabólicos.

- Resumo do perfil de segurança

O perfil geral de segurança de Stivarga® (regorafenibe) é baseado em dados de mais de 1.200 pacientes tratados em estudos clínicos, incluindo dados do estudo fase III controlado por placebo em 132 pacientes com tumores estromais gastrintestinais (GIST) e do estudo fase III controlado por placebo em 500 pacientes com câncer colorretal metastático (CRC).

As reações adversas mais frequentemente observadas ($\geq 30\%$) em pacientes recebendo Stivarga® (regorafenibe) são astenia/fadiga, reação cutânea mão-pé, diarreia, diminuição do apetite e da ingestão de alimentos, hipertensão, disfonia e infecção.

As reações mais graves em pacientes recebendo Stivarga® (regorafenibe), para as quais foram reportados casos fatais, são lesão hepática grave, hemorragia e perfuração gastrintestinal.

- Lista de reações adversas

As reações adversas relatadas em estudos clínicos em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) estão descritas na Tabela 3. Elas são classificadas de acordo com a Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA versão 14.1). Foi utilizado o



termo MedDRA mais apropriado para descrever certa reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

Reações adversas estão agrupadas de acordo com a sua frequência. Os grupos de frequência são definidos pela seguinte convenção:

Muito comum: $\geq 1 / 10$;

Comum: $\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$;

Incomum: $\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$;

Rara: $\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$.

Dentro de cada grupo de frequência, efeitos indesejáveis estão presentes em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3: Reações adversas reportadas em estudos clínicos em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe)

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Muito comum	Comum	Incomum	Rara
Infecções e Infestações	Infecção			
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (inclusive cistos e pólipos)				Ceratoacantoma/ Carcinoma de células escamosas da pele
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Distúrbios do sistema imunológico			Reação de hipersensibilidade	



Distúrbios endócrinos		Hipotiroidismo		
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite e da ingestão de alimentos	Hipocalcemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia		
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Tremor		Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR)
Distúrbios cardíacos			Infarto do miocárdio Isquemia do miocárdio	
Distúrbios vasculares	Hemorragia* Hipertensão		Crise hipertensiva	
Distúrbios respiratórios, torácicos e de mediastino	Disfonia			
Distúrbios gastrintestinais	Diarreia Estomatite Vômito Náusea	Distúrbios do paladar Boca seca Refluxo gastroesofágico Gastroenterite	Perfuração gastrintestinal* Fístula gastrintestinal	
Distúrbios hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	Aumento das transaminases	Lesão hepática grave**	
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	Reação cutânea mão-pé**	Pele seca Erupção cutânea	Distúrbios de unha	Síndrome de Stevens-Johnson



	Erupção cutânea (rash) Alopecia	esfoliativa	Eritema multiforme	Necrólise epidérmica tóxica
Distúrbios musculoesqueléticos e tecidos conjuntivos		Rigidez musculoesquelética		
Distúrbios renais e urinários		Proteinúria		
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Astenia / fadiga Dor Febre Inflamação da mucosa			
Investigações	Perda de peso	Aumento da amilase Aumento da lipase Relação normalizada internacional (RNI) anormal		

* Foram reportados casos fatais.

** síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar na terminologia MedDRA.

De acordo com o critério de lesões hepáticas induzidas por drogas (DILI) do grupo de trabalho dos peritos internacionais DILI.

➤ Descrição das reações adversas selecionadas

- Hemorragia

Nos dois estudos fase III controlados com placebo (para GIST e câncer colo retal – CCR), a incidência geral de hemorragia foi de 19,3% em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe). A maioria dos casos de eventos de sangramento em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) foi de intensidade leve a moderado (Graus 1 e 2: 16,9%), principalmente epistaxe (7,6%). Eventos fatais em pacientes



tratados com Stivarga® (regorafenibe) foram pouco frequentes (0,6%) e envolveram os tratos respiratório, gastrointestinal e geniturinário.

- Infecção

Nos dois estudos fase III controlados com placebo (para GIST e câncer colo retal – CCR), as infecções mais frequentes foram observadas em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) comparado a pacientes recebendo placebo (todos os Graus: 31,0% vs 14,4%). A maioria das infecções em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) foi de intensidade leve a moderada (Graus 1 e 2: 22,9%) e incluem infecções do trato urinário (6,8%), nasofaringite (4,2%), assim como infecções mucocutâneas e infecções fúngicas sistêmicas (2,4%). Não foi observada diferença nas ocorrências fatais associadas com infecções entre os grupos de tratamento (0,6%, braço Stivarga® (regorafenibe) vs. 0,6%, braço placebo).

- Reações cutâneas mão-pé

Em estudo fase III controlado com placebo para GIST, as reações cutâneas mão-pé foram mais frequentemente observadas em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) em comparação com os pacientes que receberam placebo (todos os Graus: 66,7% vs 15,2%). A maioria dos casos de reação cutânea mão-pé em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) apareceu durante o primeiro ciclo de tratamento e foi de intensidade leve a moderada (Graus 1 e 2: 44,7%). A incidência de reação cutânea mão-pé Grau 3 foi de 22,0%. Nos pacientes asiáticos tratados com Stivarga® (regorafenibe) a incidência de reação cutânea mão-pé foi superior (todos os Graus: 88,2% e Grau 3: 23,5%) (veja também “Posologia e Modo de Usar – subitem Informações adicionais para populações especiais”).

- Hipertensão

Em estudo fase III controlado com placebo para GIST, a incidência total de hipertensão foi de 59,1% em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) comparado a 27,3% em pacientes recebendo placebo. Na maioria dos casos a hipertensão em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) apareceu durante o primeiro ciclo de tratamento e foi de intensidade leve a moderada (Graus 1 e 2:



31,1%). A incidência de hipertensão grau 3 foi de 27,3%. Um caso de hipertensão grau 4 foi relatado.

- Lesão hepática grave

Na maioria dos casos de lesão hepática grave, disfunção hepática teve início nos primeiros 2 meses de tratamento, e foi caracterizada por um padrão de lesão hepatocelular com aumento das transaminases $>20 \times \text{LSN}$ (limite superior do intervalo normal), seguido pelo aumento das bilirrubinas. Nos estudos clínicos, uma maior incidência de lesão hepática grave, com desfecho fatal foi observada em pacientes japoneses (~ 1,5%) tratados com Stivarga® (regorafenibe), em comparação com pacientes não japoneses ($<0,1\%$).

➤ Anormalidades nos testes laboratoriais

Anormalidades laboratoriais decorrentes do tratamento observadas em estudos fase III controlados com placebo estão demonstradas na Tabela 4 (veja também “Advertências e Precauções”).

Tabela 4: Anormalidades laboratoriais emergentes do tratamento reportadas em estudo fase III controlado com placebo (fase duplo-cega) em pacientes com GIST (GRID):

Parâmetros Laboratoriais (em % de amostras investigadas)	Stivarga® (regorafenibe) mais BSC [§] (N=132)			Placebo mais BSC [§] (N=66)		
	Todos os Graus*	Grau 3*	Grau 4*	Todos os Graus*	Grau 3*	Grau 4*
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Diminuição de hemoglobina	75,0	3,0	0	72,7	1,5	0
Diminuição da contagem de plaquetas	12,9	0,8	0	1,5	0	1,5
Diminuição da contagem de	15,9	2,3	0	12,1	3,0	0



neutrófilos						
Diminuição da contagem de linfócitos	29,5	7,6	0	24,2	3,0	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Diminuição de cálcio	16,7	1,5	0	4,5	0	0
Diminuição de potássio	20,5	3,0	0	3,0	0	0
Diminuição de fosfato	54,5	19,7	1,5	3,1	1,5	0
Distúrbios hepatobiliares						
Aumento da bilirrubina	33,3	3,0	0,8	12,1	1,5	0
Aumento da AST	58,3	3,0	0,8	47,0	3,0	0
Aumento da ALT	39,4	3,8	0,8	39,4	1,5	0
Distúrbios renais e urinários						
Proteinúria	38,5	1,5	-	39,0	1,7	-
Investigações						
Aumento da RNI**	9,3	1,6	-	12,5	4,7	-
Aumento da lipase	14,4	0	0,8	4,6	0	0

§ Melhores Cuidados de Suporte (“Best Supportive Care”)

* Critério de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE), versão 4.0

** Relação Normalizada Internacional.

- Nenhum Grau 4 denotado em CTCAE, versão 4.0.

“Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal”.

10. SUPERDOSE

A maior dose de Stivarga® (regorafenibe) estudada clinicamente foi de 220 mg por dia. As reações adversas mais frequentemente observadas com esta dose foram os eventos



dermatológicos, disfonia, diarreia, inflamação da mucosa, boca seca, diminuição do apetite, hipertensão e fadiga.

Não há antídoto específico para a superdose de Stivarga® (regorafenibe). Em casos de suspeita de superdose, Stivarga® (regorafenibe) deve ser interrompido imediatamente, com instituição de medidas de suporte por profissional de saúde e o paciente deve ser observado até estabilização clínica.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS-1.7056.0108

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Pharma AG

Leverkusen– Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo – SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/12/2015

VE0215-CCDS07

