Stivarga®

(regorafenibe)

Bayer S.A.
Comprimidos revestidos
40 mg

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 ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Stivarga® (regorafenibe) contém 40 mg de regorafenibe (equivalente a 41,49 mg de regorafenibe monoidratado).
Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, povidona, dióxido de silício, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, lecitina, macrogol, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.

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.
- carcinoma hepatocelular (CHC) que tenham sido previamente tratados com sorafenibe.
- câncer colorretal (CCR) metastático que tenham sido previamente tratados com, ou não sejam considerados candidatos para, as terapias disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Tumores estromais gastrintestinais (GIST)[1]**

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 de SLP (avaliação cega central). Também, foram avaliados desfechos secundários, como Tempo até Progressão (TAP) 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 "crossover"). 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 até a 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 [IC 95%; 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 Tabela 1 e 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 "crossover" 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.

TAP foi significantemente mais longo em pacientes recebendo regorafenibe mais BSC do que em pacientes recebendo placebo mais BSC com "hazard ratio" de 0,248 [IC 95%; 0,170; 0,364], e TAP 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 "crossover" 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 até 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

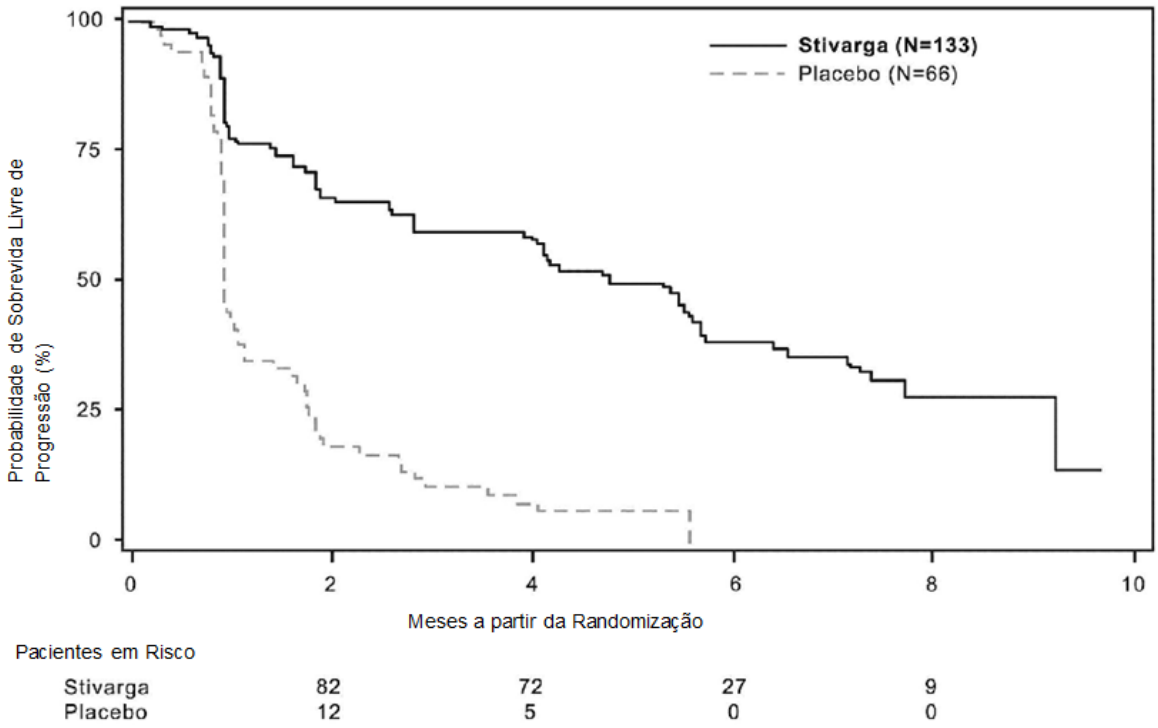
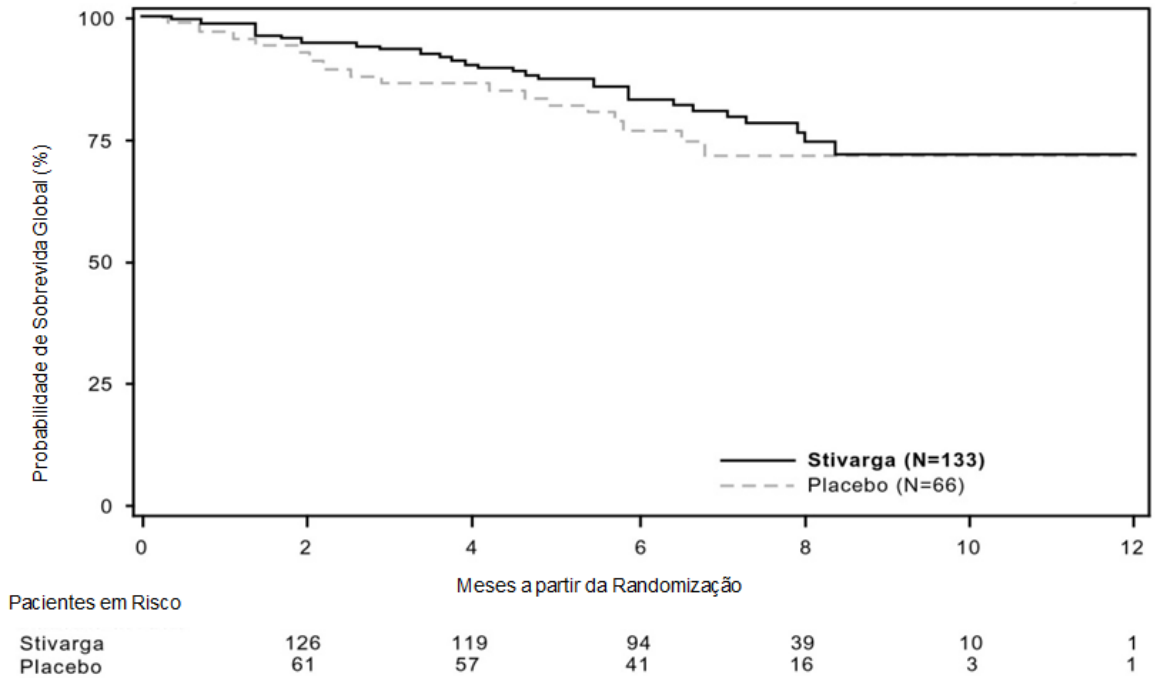


Figura 2: Curvas Kaplan-Meier de Sobrevida Global



Uma análise atualizada de SG foi realizada após ocorrerem 139 eventos de SG. Não houve diferença estatisticamente significante 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 interativos (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.

- **Carcinoma Hepatocelular (CHC)[2]**

A eficácia clínica e a segurança de Stivarga® (regorafenibe) foram avaliadas em um estudo fase III internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (RESORCE) em pacientes com carcinoma hepatocelular previamente tratados com sorafenibe.

O desfecho primário de eficácia foi Sobrevida Global (SG). Os desfechos secundários foram Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Tempo até Progressão (TAP), Taxa de Resposta Objetiva do Tumor (TRO) e a Taxa de Controle da Doença (TCD).

No total, 573 pacientes com CHC foram randomizados 2:1 para receber 160 mg de regorafenibe por via oral uma vez por dia (n=379) mais Melhores Cuidados de Suporte (BSC) ou placebo (n=194) mais BSC por 3 semanas de tratamento seguido por 1 semana sem tratamento. A dose média diária de regorafenibe recebida foi de 144 mg. Os pacientes foram elegíveis para participar no estudo se eles experimentaram progressão radiológica da doença durante o tratamento com sorafenibe e se eles tinham um status de função hepática Child-Pugh A. Os pacientes que interromperam permanentemente o tratamento com sorafenibe devido à toxicidade relacionada com sorafenibe ou que toleraram menos de 400 mg de sorafenibe uma vez por dia antes da retirada foram excluídos do estudo. A randomização foi realizada dentro de 10 semanas após o último tratamento com sorafenibe. Os pacientes continuaram o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) até a progressão clínica ou radiológica da doença ou toxicidade inaceitável. Entretanto, os pacientes poderiam continuar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) após a progressão, a critério do investigador.

As características da doença de base e demográfica foram semelhantes entre os grupos tratados com Stivarga e placebo, e são mostradas abaixo para todos os 573 pacientes randomizados:
• Idade mediana: 63 anos
• Masculino: 88%
• Caucasiano: 36%, Asiático: 41%
• "Performance status" ECOG 0: 66%, "Performance status" ECOG 1: 34%
• Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
• Etiologia incluída Hepatite B (38%), Hepatite C (21%), Esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA, 7%)
• Ausência de invasão vascular macroscópica e disseminação tumoral extra-hepática: 19%
• Classificação BCLC (Clínica de Barcelona- Câncer de Fígado): BCLB estágio B: 13%; BCLC estágio C: 87%
• Procedimentos loco-regional de embolização transarterial (TACE) ou quimioterapia: 61%
• Radioterapia antes do tratamento com regorafenibe: 15%
• Duração mediana do tratamento com sorafenibe: 7,8 meses

A duração mediana do tratamento foi de 3,6 meses com Stivarga® (regorafenibe) e 1,9 meses com placebo.

A adição de Stivarga® (regorafenibe) ao BSC resultou em uma sobrevida global significativamente maior comparada com placebo mais BSC com uma razão de risco ("hazard ratio") de 0,62 [IC 95% 0,50; 0,78], p = <0,0001 pelo teste de "log rank" estratificado e uma SG mediana de 10,6 meses vs 7,8 meses (ver Tabela 2 e Figura 3).

A SG mediana do início de sorafenibe no braço de tratamento Stivarga® (regorafenibe) foi 26,0 meses [IC 95% 22,6; 28,1] e 19,2 meses [IC 95% 16,0; 22,8] no braço placebo.

A SLP foi significativamente maior nos pacientes que receberam Stivarga® (regorafenibe) mais BSC do que nos pacientes que receberam placebo mais BSC com uma razão de risco ("hazard ratio") de 0,45 [IC 95% 0,37; 0,56], p <0,0001 pelo teste de "log rank" estratificado, e uma SLP mediana de 3,1 meses vs. 1,5 meses (ver Tabela 2 e Figura 4).

O TAP foi significativamente maior nos pacientes que receberam Stivarga® (regorafenibe) mais BSC do que nos pacientes que receberam placebo mais BSC com uma razão de risco ("hazard ratio") de 0,44 [IC 95% 0,36; 0,54], p <0,0001 pelo teste de "log rank" estratificado, e um TAP mediano de 3,2 meses vs. 1,5 meses (ver Tabela 2).

As vantagens de SG, SLP e TAP foram consistentes em todos os subconjuntos analisados.

A taxa de resposta (resposta completa ou parcial) foi de 11% para Stivarga® (regorafenibe) e 4% para pacientes tratados com placebo (p = 0,003650). A taxa de controle da doença (resposta completa, resposta parcial e doença estável mantida durante 6 semanas) foi significativamente maior nos pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) (65% vs. 36%; p <0,000001).

Os valores de qualidade de vida e de utilidade de saúde dos pacientes foram medidos com os questionários FACT-Hepatobiliar (FACT-HEP) e EQ-5D, respectivamente. Não houve diferença clinicamente significativa entre Stivarga® (regorafenibe) e placebo, medido pelo escore total FACT-HEP, escore index EQ-5D e EQ-5D VAS.

Os resultados para SLP, TAP e taxa de resposta tumoral global foram avaliados utilizando os critérios RECIST modificado (mRECIST) e RECIST 1.1 para CHC. O texto anteriormente descrito mostra os resultados para mRECIST. A Tabela 2 mostra os resultados para ambos os critérios RECIST.

Tabela 2: Resultados de eficácia a partir do estudo RESORCE:

	Stivarga® (N=379)	**Placebo (N=194)**
Sobrevida global		
Número de mortes (%)	233 (62)	140 (72)
Mediana SG em meses (IC[a] 95%)	10,6 (9,1; 12,1)	7,8 (6,3; 8,8)
Hazard Ratio[b] (IC[a] 95%)	0,62 (0,50; 0,78)	
Valor P[c]	<0.0001	
Sobrevida livre de progressão (mRECIST)		
Número de eventos (%)	293 (77)	181(93)
Doença progressiva	274 (72)	173 (89)
Morte	19 (5)	8 (4)
Mediana SLP em meses (IC[a] 95%)	3,1 (2,8; 4,2)	1,5 (1,4; 1,6)
Hazard Ratio[b] (IC[a] 95%)	0,45 (0,37; 0,56)	
Valor P[c]	<0.0001	
Sobrevida livre de progressão (RECIST 1.1)		
Número de eventos (%)	288 (76)	184 (95)
Doença progressiva	271(71)	175 (90)
Morte	18 (5)	9 (5)
Mediana SLP em meses (IC[a] 95%)	3,4 (2,9; 4,2)	1,5 (1,4; 1,5)
Hazard Ratio[b] (IC[a] 95%)	0,43 (0,35; 0,52)	
Tempo até a progressão (mRECIST)		
Número de eventos (%)	274 (72)	173 (89)
Mediana TAP em meses (IC[a] 95%)	3,2 (2,9; 4,2)	1,5 (1,4; 1,6)

Hazard Ratio[b] (IC[a] 95%)	0,44 (0,36; 0,54)	
Valor P[c]	<0.0001	
Tempo até a progressão (RECIST 1.1)		
Número de eventos (%)	271 (72)	173 (89)
Mediana TAP em meses (IC[a] 95%)	3,9 (2,9; 4,2)	1,5 (1,4; 1,6)
Hazard Ratio[b] (IC[a] 95%)	0,41 (0,39; 0,51)	
Taxa de Resposta Global (mRECIST)		
Taxa de Resposta Geral	11%	4%
IC[a] 95%	(8%, 14%)	(2%, 8%)
Resposta completa	0,5%	0
Resposta parcial	10%	4%
Taxa de Resposta Global (RECIST 1.1)		
Taxa de Resposta Geral	7%	3%
IC[a] 95%	(4%, 10%)	(1%, 6%)
Resposta completa	0	0
Resposta parcial	7%	3%

a IC= intervalo de confiança.
b Estimado com modelo hazard proporcional Cox estratificado por região geográfica, "performance status ECOG", nível de alfa-fetoproteína, ausência versus presença de doença extra hepática, e presença versus ausência de invasão macrovascular.
c Teste de "log rank" estratificado por região geográfica, "performance status ECOG", nível de alfa-fetoproteína, presença versus ausência de doença extra hepática, e presença versus ausência de invasão macrovascular.

Figura 3: Curvas Kaplan-Meier de Sobrevida Global

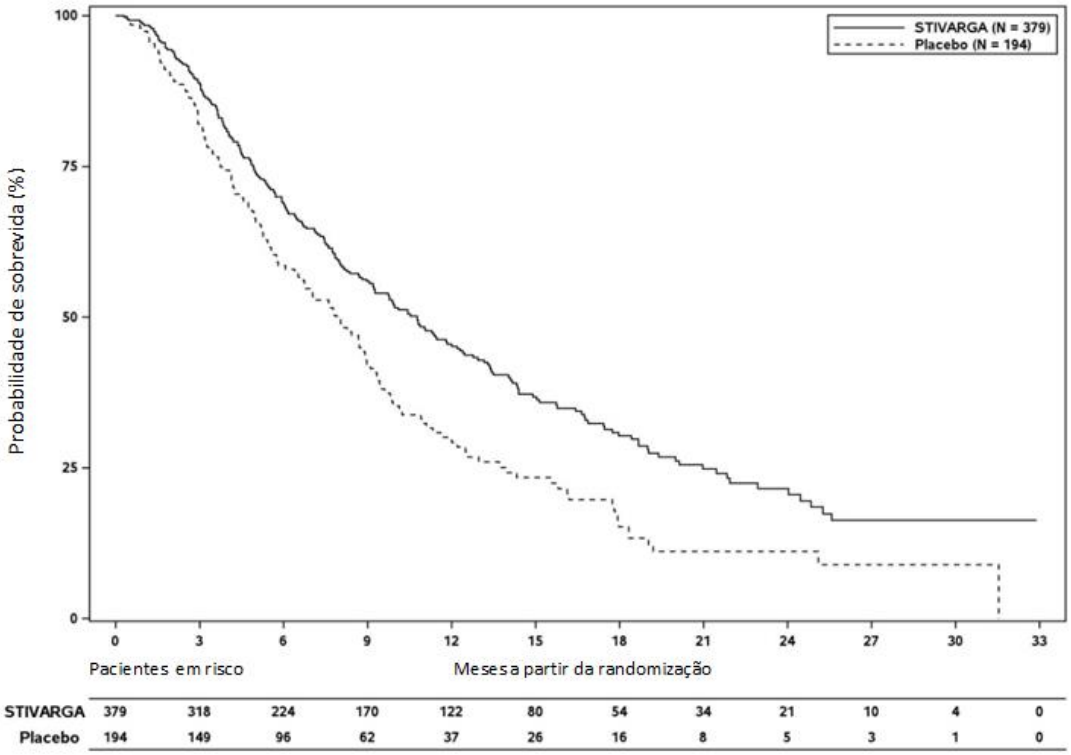
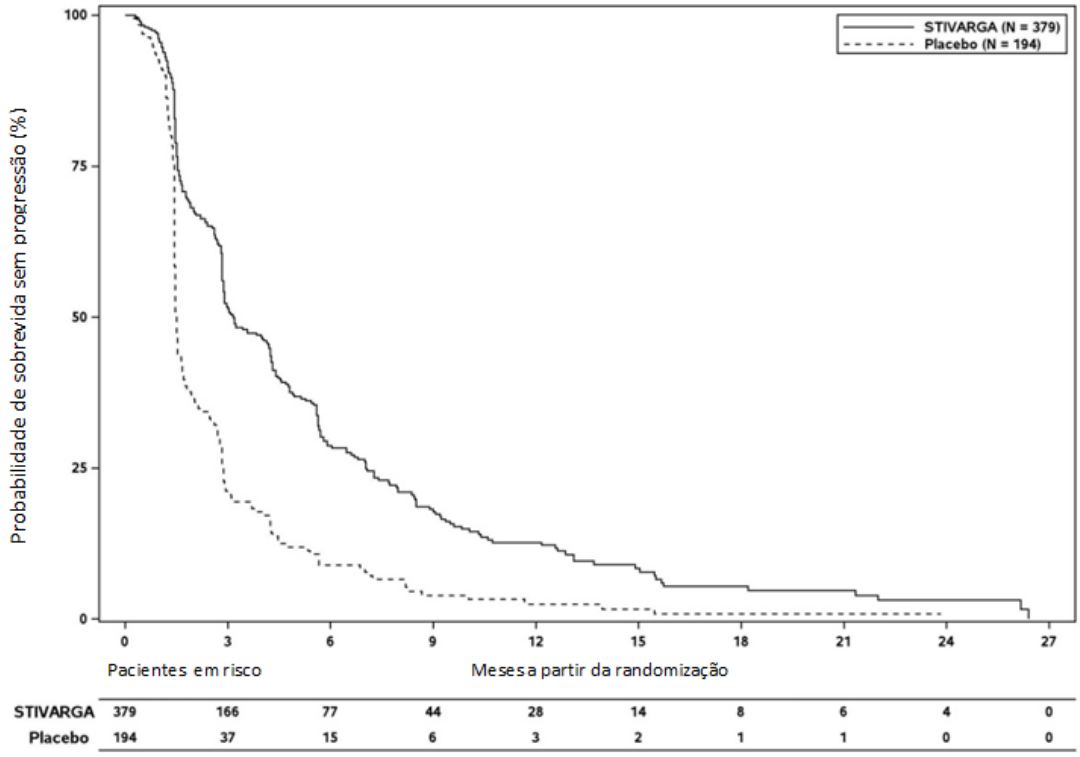


Figura 4: Curvas Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão (mRECIST)



- **Câncer colorretal (CCR) metastático** [3]

A eficácia clínica e a segurança de Stivarga® (regorafenibe) foram avaliadas em um estudo fase III internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (CORRECT) em pacientes com câncer colorretal metastático, pré-tratados intensivamente, que apresentaram progressão após falha do tratamento padrão.

O desfecho primário de eficácia foi Sobrevida Global (SG). Os desfechos secundários foram Sobrevida Livre de Progressão (SLP), taxa de resposta objetiva do tumor e taxa de controle da doença.

No total, 760 pacientes foram randomizados 2:1 para receberem 160 mg de regorafenibe (4 comprimidos revestidos de Stivarga® (regorafenibe) contendo 40 mg de regorafenibe cada) via oral uma vez por dia (n=505) mais Melhores Cuidados de Suporte (BSC) ou placebo (n=255) mais BSC por 3 semanas de tratamento seguido por 1 semana sem tratamento. A média da dose diária recebida de regorafenibe foi de 147 mg.

Pacientes continuaram o tratamento até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Quando ocorreram 432 mortes, foi realizada uma análise interina pré-planejada da eficácia. O estudo foi aberto depois que essa análise interina planejada da SG atingiu o limite de eficácia pré-especificado, mostrando evidência de sobrevida prolongada com Stivarga® (regorafenibe) mais BSC comparada ao placebo mais BSC.

Dos 760 pacientes randomizados, a idade mediana foi de 61 anos, 61% eram homens, 78% eram caucasianos e todos os pacientes tinham “Performance Status (PS) ECOG” de

0 ou 1, na avaliação basal (“baseline”). Pacientes com PS 2 e com desidratação de base ≥1 foram excluídos do estudo pivotal. O local primário da doença foi cólon (65%), reto (29%) ou ambos (6%). A mutação KRAS foi reportada em 57% dos pacientes no início do estudo.

A maioria dos pacientes (52%) receberam 3 ou menos linhas de tratamento prévio para doença metastática. As terapias incluíram tratamento com quimioterapia à base de fluoropirimidina, terapia anti-VEGF, e se KRAS selvagem, terapia anti-EGFR.

A adição de Stivarga® (regorafenibe) aos BSC resultou em sobrevida significativamente mais longa quando comparado ao placebo mais BSC com “hazard ratio” de 0,774 (p=0,005178 pelo teste de “log rank” estratificado) e SG mediana de 6,4 meses vs. 5,0 meses [IC 95% 0,636, 0,942] (veja Tabela 3 e Figura 5). A SLP foi significantemente mais longa em pacientes recebendo Stivarga® (regorafenibe) mais BSC (HR: 0,494, p<0,000001, veja Tabela 3 e Figura 6).

Tabela 3: Resultados de eficácia a partir do estudo CORRECT:

Parâmetros de Eficácia	**“Hazard Ratio”* (IC 95%)**	**Valor P (“one sidded”)**	**Mediana (IC 95%)**	
			Stivarga® (regorafenibe) mais BSC§ (N=505)	**Placebo mais BSC§ (N=255)**
Sobrevida global	0,774 (0,636;0,942)	0,005178	6,4 meses (5,9; 7,3)	5 meses (4,4; 5,8)
Sobrevida livre de progressão	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 meses (1,9; 2,1)	1,7 meses (1,7; 1,7)

§ Melhores Cuidados de Suporte (“Best Supportive Care”)
*“Hazard ratio” < 1 a favor de Stivarga® (regorafenibe)
**com base na avaliação do investigador da resposta tumoral

Figura 5: Curvas Kaplan-Meier de Sobrevida Global

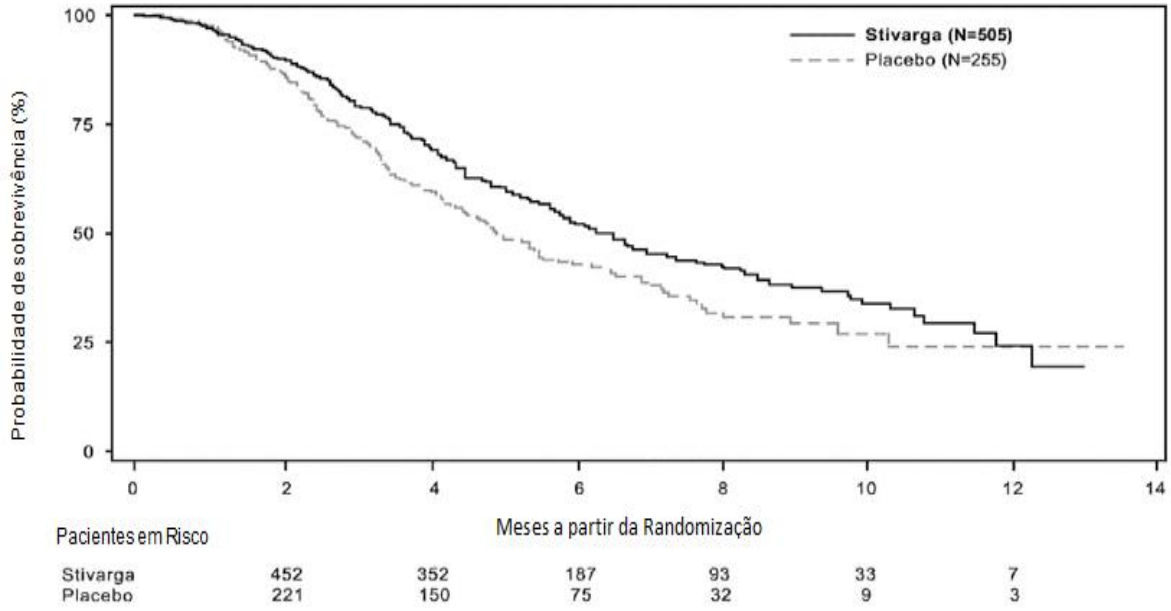
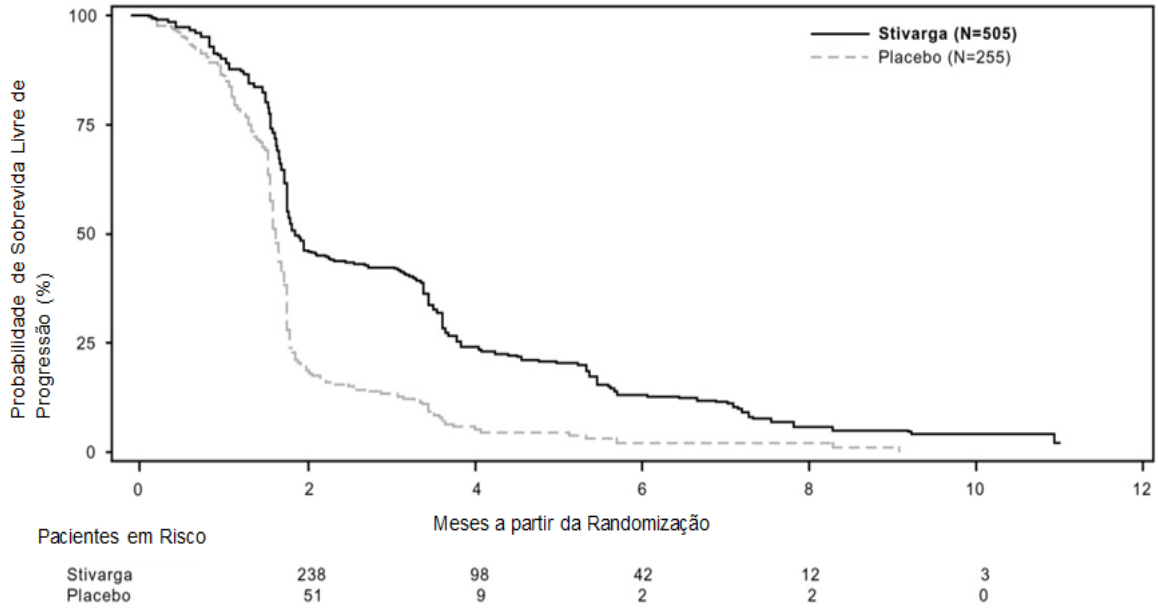


Figura 6: Curvas Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão



A SG e os benefícios de SLP foram consistentes independentes da idade, status da mutação KRAS e número de linhas de tratamento anteriores. A taxa de resposta (resposta completa ou parcial) foi 1% e 0,4% para os pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) e placebo, respectivamente (p=0,188432; unilateral). A taxa de controle da doença (resposta completa ou parcial ou doença estável) foi significantemente maior em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) (41,0% vs. 14,9%; p<0,000001; unilateral).

Um segundo estudo fase III internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (CONCUR) avaliou a eficácia e segurança de Stivarga® (regorafenibe) em 204 pacientes Asiáticos pré-tratados (> 90% Ásia Oriental) com câncer

colorretal metastático que apresentaram progressão após falha da quimioterapia à base de fluoropirimidinas. Cento e vinte e dois (122) pacientes no estudo CONCUR também foram previamente tratados com terapia anti-VEGF ou anti-EGFR.
O desfecho primário de eficácia foi Sobrevida Global (SG). A adição de Stivarga® (regorafenibe) aos BSC resultou em uma sobrevida significativamente mais longa quando comparado com placebo mais BSC, com "hazard ratio" de 0,550 (p = 0,000159 pelo teste de "log rank" estratificado) e SG mediana de 8,8 meses vs. 6,3 meses [IC 95%; 0,395; 0,765]. A SLP foi também significativamente mais longa em pacientes recebendo Stivarga® (regorafenibe) mais BSC ("hazard ratio": 0,311; p<0,000001).
O perfil de segurança de Stivarga® (regorafenibe) mais BSC no estudo CONCUR foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo CORRECT.
Um terceiro estudo fase III b prospectivo, aberto, de braço único, multicêntrico (CONSIGN) foi realizado em pacientes com câncer colorretal metastático cuja doença tenha progredido após o tratamento com terapias padrões, para confirmar a segurança de Stivarga® (regorafenibe) em uma grande coorte de pacientes (n = 2872). Os critérios de inclusão foram os mesmos que do estudo CORRECT. O perfil de segurança de Stivarga® (regorafenibe) no estudo CONSIGN foi consistente com os perfis de segurança observados nos estudos CORRECT e CONCUR.
A SLP mediana, avaliada pelos investigadores, foi 2,7 meses (IC 95%; 2,6; 2,7), que foi comparável à eficácia observada nos estudos de fase III anteriores.

Referências bibliográficas
1. Clinical Study Report A59137 GRID Study 14874, dated 21 Jun 2012.
2. Clinical Study Report 15982 RESORCE Study, dated 23 Sep 2016.
3. Clinical Study Reports CORRECT, CONCUR e CONSIG

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, $BRAF^{V600E}$), metástase (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e imunidade tumoral (CSF1R). 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 demonstrou atividade antitumoral potente em um amplo espectro de modelos tumorais, inclusive em modelos de tumor colorretal, estromal gastrintestinal e hepatocelular, o que é provavelmente mediado por seus efeitos antiangiogênico e antiproliferativo. Adicionalmente, regorafenibe reduziu os níveis de macrófagos associados ao tumor e mostrou 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 de picos plasmáticos médios de aproximadamente 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 em comparação à condição de jejum.

- Distribuição
Perfis plasmáticos de concentração-tempo de regorafenibe, assim como dos principais metabólitos em circulação, mostram picos múltiplos no intervalo de dose de 24 horas, que são atribuídos à circulação êntero-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%, respetivamente) do que com regorafenibe. Os metabolitos M-2 e M-5 são substratos fracos da glicoproteína-P. O metabolito 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 gastrintestinal 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 gastrintestinal) 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 gastrintestinal 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 de picos plasmáticos médios 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 êntero-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 mãe, concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio de M-2 e M-5 são comparáveis às 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) foi similar à 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 estar 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, moderada ou grave comparado com pacientes com função renal normal. A farmacocinética de regorafenibe não foi estudada em pacientes com 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 digestório, 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

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes do medicamento 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 um inibidor de uridina difosfato glicuronosil transferase (UGT) 1A1 (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 5 (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.

- **Infecção**

Stivarga® (regorafenibe) tem sido associado ao aumento de incidência de eventos de infecção, alguns deles fatais (veja "Reações Adversas"). Em casos de piora nos eventos de infecção, a interrupção do tratamento com Stivarga® (regorafenibe) deve ser considerada.

- **Hemorragia**

Stivarga® (regorafenibe) tem 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).

- **Perfuração gastrintestinal e fístula**

Perfuração gastrintestinal (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 gastrintestinal ou fístula é recomendada a descontinuação de Stivarga® (regorafenibe). A segurança do reinício da terapia com Stivarga® (regorafenibe) após perfuração gastrintestinal ou fístula não é conhecida.

- **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.

- **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 HSFR 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) e por 2 semanas após a última dose.

- 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. Se os pacientes experimentarem sintomas que afetem sua capacidade de concentração e reação durante o tratamento com Stivarga® (regorafenibe), eles devem ser orientados a não conduzir veículos ou operar 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 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 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 com 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**

A administração de regorafenibe (160 mg durante 14 dias) antes da administração de uma única dose de rosuvastatina (5 mg), um substrato BCRP, resultou em um aumento de 3,8 vezes na exposição média (AUC) da rosuvastatina e um aumento de 4,6 vezes da C_{max}.
Isto indica que a coadministração de regorafenibe pode aumentar as concentrações plasmáticas de outros substratos BCRP concomitantes (por exemplo, metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Portanto, recomenda-se monitorar cuidadosamente os pacientes para sinais e sintomas de aumento da exposição a substratos BCRP.
Os dados clínicos indicam que regorafenibe não tem efeito sobre a farmacocinética da digoxina, portanto, pode ser administrado concomitantemente com substratos da glicoproteína-P, tais como digoxina, sem interação medicamentosa clinicamente significante.

- **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 exploratórios 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 significante (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 gastrintestinal (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 metabolitos 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 15ºC 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 28 dias."

- **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 com água, na mesma hora de cada dia, 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 4.

Tabela 4: 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 5 (veja também "Advertências e Precauções").

Tabela 5: 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 limite normal (LSN) (máximo grau 2)	Qualquer ocorrência	Continuar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe). Monitorar a função hepática semanalmente até as transaminases retornarem a < 3 vezes LSN (Grau 1) ou valor de base.
> 5 vezes LSN até ≤ 20 vezes LSN (grau 3)	Primeira ocorrência	Interromper o tratamento com Stivarga® (regorafenibe).

		Monitorar semanalmente as transaminases até retornarem a < 3 vezes LSN 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 LSN (grau 4)	Qualquer ocorrência	Descontinuar o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) permanentemente.
> 3 vezes LSN (grau 2 ou maior) associado a bilirrubina > 2 vezes LSN	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.

*LSN: limite superior do intervalo normal

- **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
Dados clínicos disponíveis indicam exposição semelhante de regorafenibe e seus metabólitos M-2 e M-5 em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave comparado com pacientes com função renal normal. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (veja "Propriedades Farmacocinéticas").

- Pacientes Pediátricos
Não foram estabelecidas segurança e eficácia de Stivarga® (regorafenibe) em crianças e adolescentes 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 4.800 pacientes tratados em estudos clínicos, incluindo dados do estudo fase III controlado por placebo em 132 pacientes com tumores estromais gastrintestinais (GIST), em 636 pacientes com câncer colorretal metastático (CCR) e em 374 pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC).

As reações adversas mais frequentemente observadas (≥ 30%) em pacientes recebendo Stivarga® (regorafenibe) são dor, reação cutânea mão-pé, astenia/fadiga, diarreia, diminuição do apetite e da ingestão de alimentos, hipertensão e infecção. As reações mais graves em pacientes recebendo Stivarga® (regorafenibe), para as quais foram reportados casos fatais, são lesão hepática grave, hemorragia, perfuração gastrintestinal e infecção.

- Lista de reações adversas
As reações adversas relatadas em estudos clínicos em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) estão descritas na Tabela 6. 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: ≥ 1 / 10;
Comum: ≥ 1 / 100 a < 1 / 10;
Incomum: ≥ 1 / 1.000 a < 1 / 100;
Rara: ≥ 1 / 10.000 a < 1 / 1.000.

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

Tabela 6: 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**	**Hipocalemia** **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** **Pancreatite**	
Distúrbios hepatobiliares	**Hiperbilirrubinemia** **Aumento das transaminases**		**Lesão hepática grave*#**	
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	**Reação cutânea mão-pé**** **Erupção cutânea (rash)**	**Alopecia** **Pele seca** **Erupção cutânea esfoliativa**	**Distúrbios de unha** **Eritema multiforme**	**Síndrome de Stevens-Johnson** **Necrólise epidérmica tóxica**
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos		**Espasmos musculares**		
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.

Tabela 7: Reações adversas relatadas em ≥10% dos pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) no estudo GRID e relatados com mais frequência em relação aos pacientes que receberam placebo [a].

Reações Adversas	**Stivarga (N=132)**		**Placebo (N=66)**	
	Grau		**Grau**	
	Todos %	**≥ 3 %**	**Todos %**	**≥ 3 %**
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos				
Reação cutânea mão-pé (HFSR)	67	22	12	2
Erupção cutânea (rash) [b]	30	7	3	0
Alopecia	24	2	2	0
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Astenia / fadiga	52	4	39	2
Febre	21	0	11	2
Distúrbios vasculares				
Hipertensão	59	28	27	5
Hemorragia	11	4	3	0
Distúrbios gastrintestinais				
Dor	60	8	55	14
Diarreia	47	8	9	0
Mucosite	40	2	8	2
Náusea	20	2	12	2
Vômito	17	<1	8	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e de mediastino				
Disfonia	39	0	9	0
Infecções e Infestações				
Infecção [c]	32	5	5	0
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
Diminuição do apetite e da ingestão de alimentos	31 18	<1 0	21 6	3 0

Hipotireoidismo [d]				
Distúrbios do sistema nervoso				
Cefaleia	16	0	9	0
Investigações				
Perda de peso	14	0	8	0
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos				
Espasmos musculares	14	0	3	0

a Reações adversas classificadas de acordo com o NCI CTCAE v4.0.
b O termo erupção cutanêa (rash) representa relatos de eventos de rash, rash eritematoso, rash macular, rash maculopapular, rash papular e rash pruginoso.
c Resultados fatais observados.
d Incidência de hipotireoidismo com base em subconjuntos de pacientes com TSH normal e sem suplementação de tireoide na linha de base.

Tabela 8: Reações adversas relatadas em ≥10% dos pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) no estudo RESORCE e relatados com mais frequência em relação aos pacientes que receberam placebo [a].

Reações Adversas	**Stivarga (N=374)**		**Placebo (N=193)**	
	Grau		**Grau**	
	Todos %	**≥ 3 %**	**Todos %**	**≥ 3 %**
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos				
Reação cutânea mão-pé (HFSR)	51	12	7	<1
Distúrbios gerais e condições do local de administração				
Dor	55	9	44	8
Astenia / fadiga	42	10	33	5
Febre	20	0	7	0
Distúrbios vasculares				
Hipertensão	31	15	6	5
Hemorragia [b]	18	5	16	8
Distúrbios gastrintestinais				
Diarreia	41	3	15	0
Náusea	17	<1	13	0
Vômito	13	<1	7	<1
Mucosite	13	1	2	<1
Distúrbios respiratórios, torácicos e de mediastino				
Disfonia	18	0	2	0
Infecções e Infestações				
Infecção [b]	31	8	18	6
Distúrbios do metabolismo e nutrição				
	31	3	15	2

Diminuição do apetite e da ingestão de alimentos				
Investigações Perda de peso	13	2	4	0
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos Espasmos musculares	10	0	2	0

a Reações adversas classificadas de acordo com o NCI CTCAE v4.0.
b Resultados fatais observados.

- **Descrição das reações adversas selecionadas**

- Hemorragia
Nos estudos fase III controlados com placebo, a incidência geral de hemorragia foi de 18,2% em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) e 9,5% em pacientes recebendo placebo. A maioria dos casos de eventos de sangramento em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) foi de intensidade leve a moderado (Graus 1 e 2: 15,2%), principalmente epistaxe (6,1%). Desfecho fatal em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) foi incomum (0,7%) e incluiu eventos cerebrais, respiratórios, gastrintestinais e geniturinários.

- Infecção
Nos estudos fase III controlados com placebo, as infecções mais frequentes foram observadas em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) comparado a pacientes recebendo placebo (todos os Graus: 31,6% vs 17,2%). A maioria das infecções em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) foi de intensidade leve a moderada (Graus 1 e 2: 23%) e incluem infecções do trato urinário (5,7%), nasofaringite (4,0%), infecções muco cutâneas e fúngicas sistêmicas (3,3%), assim como pneumonia (2,6%). Desfechos fatais associados com infecções foram observados com maior frequência em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) (1,0%) em comparação com pacientes que receberam placebo (0,3%), e foram principalmente eventos respiratórios.

- Reações cutâneas mão-pé
Nos estudos fase III controlados com placebo, 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: 51,4% vs 6,5% CCR; 66,7% vs 15,2% GIST e 51,6% vs 7,3% CHC). 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: 34,3%CCR; 44,7% GIST e 39,3% CHC). A incidência de reação cutânea mão-pé Grau 3 foi de 17,1% (CCR); 22,0% (GIST) e 12,3% (CHC). Nos pacientes asiáticos tratados com Stivarga® (regorafenibe) a incidência de reação cutânea mão-pé foi superior (todos os Graus: 74,8% CCR; 88,2% GIST e 67,1% CHC e Grau 3: 20,5% CCR; 23,5% GIST e 13,5% CHC) (veja também "Posologia e Modo de Usar" – subitem "Informações adicionais para populações especiais").

- Hipertensão
Nos estudos fase III controlados com placebo, a incidência geral de hipertensão foi maior em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) em comparação com os pacientes que receberam placebo (29,6% vs. 7,5% CCR; 60,6% vs 25,8% GIST e 31,0% vs 6,2% CHC). A 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: 20,9% CCR; 31,8% GIST e 15,8% CHC). A incidência de hipertensão grau 3 foi de 8,7% (CCR); 28,0% (GIST) e 15,2% (CHC). Um caso de hipertensão grau 4 foi relatado no estudo GIST.

- 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 >20xLSN (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 9, Tabela 9a, Tabela 10 e Tabela 11 (veja também "Advertências e Precauções").

Tabela 9: Anormalidades laboratoriais emergentes do tratamento reportadas em estudo fase III controlado com placebo em pacientes com CCR metastático (CORRECT):

Parâmetros laboratoriais (em % de amostras investigadas)	**Stivarga® (regorafenibe) mais BSC§ (N=500)**			**Placebo mais BSC§ (N=253)**		
	Todos os Graus*	**Grau 3***	**Grau 4***	**Todos os Graus ***	**Grau 3***	**Grau 4***
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Diminuição de hemoglobina	78,5	4,7	0,6	66,3	2,8	0
Diminuição da contagem de plaquetas	40,5	2,4	0,4	16,8	0,4	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	2,8	0,6	0	0	0	0
Diminuição da contagem de linfócitos	54,1	9,3	0	34,8	3,6	0,4
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Diminuição de cálcio	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Diminuição de potássio	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Diminuição de fosfato	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
Distúrbios hepatobiliares						

Aumento da bilirrubina	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Aumento AST	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Aumento ALT	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Distúrbios renais e urinários						
Proteinúria	83,6	1,8	0	61,0	0,8	0
Investigações						
Aumento da RNI**	23,7	4,2	-	16,6	1,6	-
Aumento da lipase	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6
Aumento da amilase	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4

§ Melhores Cuidados de Suporte ("Best Supportive Care")
* Critério de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE), versão 3.0
** Relação Normalizada Internacional
- Nenhum Grau 4 denotado em CTCAE, versão 3.0

Em comparação com o estudo global de fase III de CCR (CORRECT) que incluiu predominantemente pacientes caucasianos (~80%), observou-se uma maior incidência do aumento das enzimas hepáticas em pacientes tratados com Stivarga® (regorafenibe) no estudo de fase III de CCR em pacientes asiáticos (CONCUR), no qual foram incluídos predominantemente pacientes da Ásia Oriental (> 90%).

Tabela 9a: Anormalidades do teste das enzimas hepáticas emergentes do tratamento reportadas em estudo de fase III controlado com placebo em pacientes asiáticos com CCR metastático (CONCUR)

Parâmetros laboratoriais (em % de amostras investigadas)	**Stivarga® (regorafenibe) mais BSC§ (N=136)**			**Placebo mais BSC§ (N=68)**		
	Todos os Graus*	**Grau 3***	**Grau 4***	**Todos os Graus ***	**Grau 3***	**Grau 4***
Aumento da bilirrubina	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Aumento da AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Aumento da ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

§ Melhores Cuidados de Suporte ("Best Supportive Care")
* Critério de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE), versão 4.0

Tabela 10: 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	-	72,7	1,5	-
Diminuição da contagem de plaquetas	12,9	0,8	0	1,5	0	1,5
Diminuição da contagem de neutrófilos	15,9	2,3	0,8	12,1	3,0	0
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	59,2	3,1	-	52,5	3,4	-
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 (valor limite laboratorial) denotado em CTCAE, versão 4.0

Tabela 11: Anormalidades laboratoriais emergentes do tratamento reportadas em estudo fase III controlado com placebo em pacientes com CHC (RESORCE)

Parâmetros laboratoriais (em % de amostras investigadas)	**Stivarga® (regorafenibe) mais BSC[§] (N=374)**			**Placebo mais BSC[§] (N=193)**		
	Todos os Graus*	**Grau 3***	**Grau 4***	**Todos os Graus ***	**Grau 3***	**Grau 4***
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático						
Diminuição de hemoglobina	72,5	6,0	-	71,3	4,8	-
Diminuição da contagem de plaquetas	63,1	4,6	0,8	50,0	0	0
Diminuição da contagem de neutrófilos	13,6	3,0	0	14,9	0,5	0,5
Diminuição da contagem de linfócitos	67,8	15,5	1,9	58,5	11,2	0,5
Distúrbios metabólicos e nutricionais						
Diminuição de cálcio	23,4	0,3	0	10,1	0	0

Diminuição de potássio	30,7	3,8	0,5	9,0	2,1	0
Diminuição de fosfato	70,4	32,3	1,6	31,4	6,9	0
Distúrbios hepatobiliares						
Aumento da bilirrubina	78,2	12,9	3,0	54,5	11,0	4,7
Aumento AST	92,7	16,2	1,6	84,3	17,3	2,6
Aumento ALT	70,4	5,7	0,5	58,6	4,7	0
Distúrbios renais e urinários						
Proteinúria	51,0	16,7	-	36,5	3,1	-
Investigações						
Aumento da RNI**	44,4	0,7	-	35,4	2,1	-
Aumento da lipase	40,5	11,2	3,0	27,0	7,6	1,1
Aumento da amilase	23,0	2,5	0,3	19,0	2,2	0,5

§ Melhores Cuidados de Suporte ("Best Supportive Care")
* Critério de terminologia comum para eventos adversos (CTCAE), versão 4.0
** Relação Normalizada Internacional
- Nenhum Grau 4 (valor limite laboratorial) denotado em CTCAE, versão 4.0

.
"Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa."

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."

DIZERES LEGAIS

MS-1.7056.0108

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Bayer AG
Leverkusen– Alemanha

Embalado por:

Bayer AG
Leverkusen– Alemanha
ou
Orion Corporation
Salo – Finlândia

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
SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/09/2022.

VE0222-CCDS10

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
07/07/2016	2041820/16-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2016	2041820/16-5	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2016	Não aplicável	VP/VPS	Comprimidos revestidos 40 mg
02/09/2016	2246136/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2016	2246136/16-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2016	- O que devo saber antes de usar este medicamento? – Interações Medicamentosas - Como devo usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos 40 mg
							- Características Farmacológicas - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de Usar	VPS	
07/02/2017	0210371/17-1	Notificação de Alteração de Texto de	07/02/2017	0210371/17-1	Notificação de Alteração de Texto de	07/02/2017	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos 40 mg

		Bula – RDC 60/12			Bula – RDC 60/12		- Quais os males que este medicamento pode me causar?		
							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS	
28/09/2017	2038690/17-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2017	0527071/17-5	Inclusão de nova indicação terapêutica	25/09/2017	- Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 40 mg
							- Indicações - Resultados de eficácia - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS	
18/12/2017	2298715/17-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2017	2295155/17-5	Alteração de Razão Social do Local de Fabricação do Medicamento	18/12/2017	- Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos 40 mg
11/10/2018	0990813/18-7	Notificação de Alteração de Texto de	31/10/2017	2168469/17-3	Inclusão de nova	01/10/2018	- Para que este medicamento é indicado?	VP	Comprimidos revestidos 40 mg

		Bula – RDC 60/12			indicação terapêutica		- Indicações - Resultados de eficácia -Características farmacológicas - Reações Adversas	VPS	
06/04/2021	1317851/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2021	1317851/21-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2021	- Reações adversas	VPS	Comprimidos revestidos 40 mg
04/05/2022	2672941/22-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/04/2022	1548329/22-1	Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	06/04/2022	- Composição - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais	VP	Comprimidos revestidos 40 mg
							- Composição - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações adversas - Dizeres legais	VPS	
21/09/2022	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de	21/09/2022	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de	21/09/2022	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	Comprimidos revestidos 40 mg

		Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- Quando não devo usar este medicamento?		