

ANEXO 1

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Stivarga 40 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de regorafenib.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada dose diária de 160 mg contém 2,427 mmol (ou 55,8 mg) de sódio (ver secção 4.4).

Cada dose diária de 160 mg contém 1,68 mg de lecitina (derivada da soja) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película cor-de-rosa claro, de forma oval com um comprimento de 16 mm e uma largura de 7 mm, com a marcação “BAYER” num lado e “40” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Stivarga é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com:

- cancro colorectal (CCR) metastático que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR (ver secção 5.1)
- tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não ressecáveis ou metastáticos que progrediram ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinib e sunitinib
- carcinoma hepatocelular (CHC) que foram previamente tratados com sorafenib.

4.2 Posologia e modo de administração

Stivarga deve ser prescrito por médicos com experiência na administração de terapêutica anticancerígena.

Posologia

A dose recomendada é de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de 40 mg), tomada uma vez por dia, durante 3 semanas seguida de 1 semana sem terapêutica. Este período de 4 semanas é considerado um ciclo de tratamento.

No caso de esquecimento de uma dose de Stivarga, esta deverá então ser tomada no mesmo dia assim que o doente se lembrar. O doente não deve tomar duas doses no mesmo dia para compensar uma dose esquecida. No caso de vômitos após a administração do regorafenib, o doente não deve tomar comprimidos adicionais.

O tratamento deve continuar enquanto se observar benefício ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável (ver secção 4.4).

Doentes com desempenho no estado geral (PS) 2 ou superior foram excluídos dos ensaios clínicos. Os dados em doentes com PS ≥ 2 são limitados.

Ajustes posológicos

Podem ser necessárias interrupções da administração e/ou diminuições da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. As alterações da dose têm de ser aplicadas por etapas, em doses de 40 mg (um comprimido). A dose diária mais baixa recomendada é de 80 mg. A dose diária máxima é de 160 mg.

Para alterações da dose e medidas recomendadas no caso de reação cutânea mão-pé (HFSR)/síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar ver o Quadro 1.

Quadro 1: Medidas e alterações da dose recomendadas no caso de HFSR

| Grau de toxicidade cutânea | Ocorrência | Alterações da dose e medidas recomendadas |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grau 1 | Qualquer | Manter o nível de dose e instituir imediatamente medidas de suporte para alívio sintomático. |
| Grau 2 | 1. ^a ocorrência | Diminuir a dose em 40 mg (um comprimido) e instituir imediatamente medidas de suporte. Se não ocorrer melhoria apesar da diminuição da dose, interromper a terapêutica no mínimo durante 7 dias, até a toxicidade passar para Grau 0-1. É permitido um novo aumento da dose, ficando ao critério do médico assistente. |
| | Sem melhoria ao fim de 7 dias ou 2. ^a ocorrência | Interromper a terapêutica até a toxicidade passar para Grau 0-1. Ao recomeçar o tratamento, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido). É permitido um novo aumento da dose, ficando ao critério do médico assistente. |
| | 3. ^a ocorrência | Interromper a terapêutica até a toxicidade passar para Grau 0-1. Ao recomeçar o tratamento, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido). É permitido um novo aumento da dose, ficando ao critério do médico assistente. |
| | 4. ^a ocorrência | Interromper permanentemente o tratamento com Stivarga. |

| Grau de toxicidade cutânea | Ocorrência | Alterações da dose e medidas recomendadas |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grau 3 | 1. ^a ocorrência | Instituir imediatamente medidas de suporte. Interromper a terapêutica no mínimo durante 7 dias até a toxicidade passar para Grau 0-1. Ao recomeçar o tratamento, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido). É permitido um novo aumento da dose, ficando ao critério do médico assistente. |
| | 2. ^a ocorrência | Instituir imediatamente medidas de suporte. Interromper a terapêutica no mínimo durante 7 dias até a toxicidade passar para Grau 0-1. Ao recomeçar o tratamento, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido). |
| | 3. ^a ocorrência | Interromper permanentemente o tratamento com Stivarga. |

No que respeita a medidas e alterações da dose recomendadas no caso de agravamento de testes de função hepática considerados relacionados com o tratamento com Stivarga, ver Quadro 2 (ver também secção 4.4).

Quadro 2: Medidas e alterações da dose recomendadas no caso de anomalias dos testes da função hepática relacionadas com o medicamento

| Aumentos observados de ALT e/ou AST | Ocorrência | Medidas e alterações da dose recomendadas |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≤5 vezes o limite superior dos valores normais (LSN) (Grau 2 no máximo) | Qualquer ocorrência | Continuar o tratamento com Stivarga. Monitorizar semanalmente a função hepática até as transaminases voltarem a valores <3 vezes o LSN (Grau 1) ou aos valores iniciais. |
| >5 vezes o LSN a ≤20 vezes o LSN (Grau 3) | 1. ^a ocorrência | Interromper o tratamento com Stivarga. Monitorizar semanalmente as transaminases até voltarem a valores <3 vezes o LSN ou aos valores iniciais. Reiniciar: se o potencial benefício justificar o risco de hepatotoxicidade, reiniciar o tratamento com Stivarga, diminuir a dose em 40 mg (um comprimido) e monitorizar semanalmente a função hepática durante pelo menos 4 semanas. |
| | Reocorrência | Interromper permanentemente o tratamento com Stivarga. |
| >20 vezes o LSN (Grau 4) | Qualquer ocorrência | Interromper permanentemente o tratamento com Stivarga. |
| >3 vezes o LSN (Grau 2 ou superior) simultaneamente com bilirrubina >2 vezes o LSN | Qualquer ocorrência | Interromper permanentemente o tratamento com Stivarga. Monitorizar semanalmente a função hepática até à resolução ou retorno aos valores iniciais. <u>Exceção:</u> os doentes com síndrome de Gilbert que têm transaminases elevadas devem ser controlados de acordo com as recomendações acima descritas relativas ao respetivo aumento observado de ALT e/ou AST. |

Compromisso hepático

O regorafenib é eliminado principalmente por via hepática.

Em estudos clínicos não se observaram diferenças relevantes na exposição, segurança ou eficácia entre doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) e com função hepática normal. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro. Uma vez que só estão disponíveis dados limitados relativos a doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B), não podem ser apresentadas recomendações posológicas. Recomenda-se a monitorização frequente da segurança geral nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Não é recomendada a utilização de Stivarga em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) uma vez que Stivarga não foi estudado nesta população.

Compromisso renal

Dados clínicos disponíveis indicam uma exposição semelhante de regorafenib e dos seus metabolitos M-2 e M-5 em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave comparativamente aos doentes com função renal normal. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver também a secção 5.2).

População idosa

Em estudos clínicos não se observaram diferenças relevantes na exposição, segurança ou eficácia entre doentes idosos (com idade igual ou superior a 65 anos) e doentes mais jovens (ver também secção 5.2).

Sexo

Em estudos clínicos não se observaram diferenças relevantes na exposição, segurança ou eficácia entre doentes do sexo masculino e do sexo feminino. Não são necessários ajustes posológicos com base no sexo (ver também secção 5.2).

Diferenças étnicas

Em estudos clínicos não se observaram diferenças relevantes na exposição ou eficácia entre doentes de grupos étnicos diferentes. Observou-se uma incidência mais elevada de reação cutânea mão-pé (HFSR)/síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, anomalias graves dos testes da função hepática e disfunção hepática em doentes asiáticos (em especial, japoneses) tratados com Stivarga em comparação com caucasianos. Os doentes asiáticos tratados com Stivarga em estudos clínicos eram principalmente da Ásia Oriental (~90%). Os dados de regorafenib na população de doentes negros são limitados.

Não são necessários ajustes posológicos com base na etnia (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe uma utilização relevante do Stivarga na população pediátrica na indicação do cancro colorectal metastático.

A segurança e eficácia de regorafenib em doentes com idade inferior a 18 anos na indicação de tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não existe utilização relevante de Stivarga na população pediátrica na indicação carcinoma hepatocelular.

Modo de administração

Stivarga é para utilização por via oral.

Stivarga deve ser tomado à mesma hora todos os dias. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água após uma refeição ligeira contendo menos de 30% de gordura. Um exemplo de uma refeição ligeira (baixa em gordura) incluirá 1 porção de cereais (cerca de 30 g), 1 copo de leite desnatado, 1 fatia de tosta com fiambre, 1 copo de sumo de maçã, e 1 chávena de café ou chá (520 calorias, 2 g de gordura).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Efeitos hepáticos

Em doentes tratados com Stivarga foram observadas com frequência anomalias dos testes da função hepática (alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST] e bilirrubina). Numa pequena proporção de doentes foram notificadas anomalias graves dos testes da função hepática (Grau 3 a 4) e disfunção hepática com manifestações clínicas (incluindo desfecho fatal) (ver secção 4.8).

Em ensaios clínicos, observou-se uma incidência mais elevada de anomalias graves dos testes da função hepática e disfunção hepática em doentes asiáticos (em especial, japoneses) tratados com Stivarga em comparação com caucasianos (ver secção 4.2).

Recomenda-se que sejam realizados testes da função hepática (ALT, AST e bilirrubina), antes de iniciar o tratamento com Stivarga e a sua monitorização frequente (pelo menos em intervalos de duas semanas) durante os primeiros 2 meses de tratamento. Em seguida, deverá continuar-se a monitorização periódica pelo menos todos os meses e conforme clinicamente indicado.

O regorafenib é um inibidor da uridina difosfato glucoronosil transferase (UGT) 1A1 (ver secção 4.5). Em doentes com síndrome de Gilbert pode ocorrer hiperbilirrubinemia ligeira, indireta (não conjugada).

Em doentes nos quais se observou agravamento de testes de função hepática considerado associado ao tratamento com Stivarga (isto é, nos casos em que não é evidente uma causa alternativa, como colestase pós-hepática ou progressão da doença), devem seguir-se os conselhos sobre alteração da dose e monitorização que constam do Quadro 2 (ver secção 4.2).

O regorafenib é eliminado principalmente por via hepática.

Em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado recomenda-se a monitorização frequente da segurança geral (ver também secções 4.2 e 5.2). Não é recomendada a utilização de Stivarga em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) uma vez que Stivarga não foi estudado nesta população e a exposição pode estar aumentada nestes doentes.

Infecções

Stivarga foi associado a um aumento da incidência de eventos de infecção, alguns dos quais foram fatais (ver secção 4.8).

Em casos de agravamento de eventos de infecção deve considerar-se a interrupção do tratamento de Stivarga.

Hemorragia

Stivarga foi associado a um aumento da incidência de acontecimentos hemorrágicos, alguns dos quais foram fatais (ver secção 4.8). Os valores sanguíneos e os parâmetros da coagulação devem ser monitorizados em doentes com patologias com predisposição para a hemorragia e em doentes tratados com anticoagulantes (ex.: varfarina e fenprocumon) ou com outros medicamentos concomitantes que aumentam o risco de hemorragia. Em doentes com cirrose hepática deve realizar-se a triagem para, e o tratamento subsequente de varizes esofágicas como *standard of care* antes de iniciar o tratamento com Stivarga. Na eventualidade de hemorragia grave que exija intervenção médica urgente, deve considerar-se a interrupção permanente de Stivarga.

Perfuração e fístula gastrointestinais

Foram notificadas perfuração e fístula gastrointestinais (incluindo desfecho fatal) em doentes tratados com Stivarga (ver secção 4.8). Estes acontecimentos também são conhecidos como sendo complicações frequentes relacionadas com a doença em doentes com neoplasias intra-abdominais. Recomenda-se a interrupção de Stivarga em doentes que desenvolvam perfuração ou fístula gastrointestinal.

Isquemia cardíaca e enfarte do miocárdio

Stivarga foi associado a um aumento da incidência de isquemia cardíaca e enfarte do miocárdio (ver secção 4.8). Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes com angina de peito instável, ou um novo início da angina (nos 3 meses após iniciar a terapêutica com Stivarga), enfarte do miocárdio recente (nos 6 meses após iniciar terapêutica com Stivarga) e com insuficiência cardíaca com classificação 2 ou superior de acordo com a New York Heart Association (NYHA).

Os doentes com antecedentes de doença cardíaca isquémica devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas clínicos de isquemia do miocárdio. Em doentes que desenvolvam isquemia cardíaca e/ou enfarte do miocárdio, recomenda-se a interrupção de Stivarga até à sua resolução. A decisão de reiniciar a terapêutica com Stivarga deve basear-se na avaliação cuidadosa dos potenciais benefícios e riscos para o doente, individualmente. Stivarga deve ser interrompido permanentemente se não ocorrer resolução.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR)

A SEPR foi notificada associada ao tratamento com Stivarga (ver secção 4.8). Os sinais e sintomas de SEPR incluem crises convulsivas, cefaleias, alteração do estado mental, perturbações visuais ou cegueira cortical, com ou sem hipertensão associada. O diagnóstico de SEPR exige a confirmação por imagiologia cerebral. Em doentes que desenvolvam SEPR, recomenda-se a interrupção de Stivarga juntamente com controlo da hipertensão e cuidados médicos de suporte de outros sintomas.

Hipertensão arterial

Stivarga foi associado a um aumento da incidência de hipertensão arterial (ver secção 4.8). A tensão arterial deve ser controlada antes de iniciar o tratamento com Stivarga. Recomenda-se a monitorização da tensão arterial e o tratamento da hipertensão de acordo com as práticas clínicas padrão. Em casos de hipertensão grave ou persistente apesar do controlo médico adequado, tratamento deve ser interrompido temporariamente e/ou a dose diminuída de acordo com o critério do médico assistente (ver secção 4.2). No caso de crises hipertensivas, Stivarga deve ser interrompido.

Complicações da cicatrização de feridas

Como os medicamentos com propriedades antiangiogénicas podem suprimir ou interferir com a cicatrização de feridas, recomenda-se a interrupção temporária de Stivarga por motivos de precaução em doentes que vão ser submetidos a uma grande intervenção cirúrgica. Desta forma, a decisão de reiniciar a terapêutica com Stivarga após uma grande intervenção cirúrgica deve basear-se na apreciação clínica relativa à cicatrização adequada da ferida.

Toxicidade dermatológica

A reação cutânea mão-pé (HFSR) ou síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar e a erupção cutânea representam as reações dermatológicas adversas ao medicamento mais frequentemente observadas com Stivarga (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, observou-se uma incidência mais elevada de HFSR em doentes asiáticos (em especial, japoneses) tratados com Stivarga, em comparação com caucasianos (ver secção 4.2). As medidas preventivas da HFSR incluem controlo das calosidades e a utilização de palmilhas nos sapatos e de luvas para prevenção da carga resultante da pressão nas plantas dos pés e palmas das mãos. O controlo da HFSR pode incluir a utilização de cremes queratolíticos (ex.: cremes à base de ureia, ácido salicílico ou alfa-hidroxiácidos aplicados com moderação apenas nas zonas afetadas) e cremes hidratantes (aplicados livremente) para alívio

sintomático. Deve ter-se em consideração a diminuição da dose e/ou a interrupção temporária de Stivarga ou, em casos graves ou persistentes, a interrupção permanente de Stivarga (ver secção 4.2).

Anomalias dos testes laboratoriais bioquímicos e metabólicos

Stivarga foi associado a um aumento da incidência de anomalias eletrolíticas (incluindo hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocaliemia) e de anomalias metabólicas (incluindo aumentos da hormona estimulante da tiroide, da lipase e da amilase). As anomalias são geralmente de gravidade ligeira a moderada, não estão associadas a manifestações clínicas e geralmente não exigem interrupções ou diminuições da dose. Recomenda-se a monitorização dos parâmetros bioquímicos e metabólicos durante o tratamento com Stivarga e, se necessário, a instituição de uma terapêutica de substituição apropriada de acordo com as práticas clínicas padrão. Deve ter-se em consideração a interrupção ou diminuição da dose ou a interrupção permanente de Stivarga no caso de anomalias significativas persistentes ou recorrentes (ver secção 4.2).

Informação importante sobre alguns excipientes

Cada dose diária de 160 mg contém 2,427 mmol (ou 55,8 mg) de sódio. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio. Cada dose diária de 160 mg contém 1,68 mg de lecitina (derivado da soja).

Carcinoma hepatocelular (CHC) – precauções específicas da doença

No estudo pivot de fase III controlado por placebo, os doentes receberam tratamento prévio com sorafenib. Os dados existentes em doentes que descontinuaram o tratamento com sorafenib devido a toxicidade relacionada com sorafenib ou que apenas toleraram uma dose baixa (< 400 mg dia) são insuficientes. A tolerabilidade de Stivarga nestes doentes não foi estabelecida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores do CYP3A4 e UGT1A9/indutores do CYP3A4

Dados *in vitro* indicam que o regorafenib é metabolizado pelo citocromo CYP3A4 e pela uridina difosfato glucuronosil transferase UGT1A9.

A administração de cetoconazol (400 mg durante 18 dias), um inibidor potente do CYP3A4, com uma dose única de regorafenib (160 mg no dia 5) resultou num aumento da exposição média do regorafenib (AUC) de aproximadamente 33% e numa diminuição da exposição média dos metabolitos ativos, M-2 (N-óxido) e M-5 (N-óxido e N-desmetil), de aproximadamente 90%. Recomenda-se evitar a utilização concomitante de inibidores potentes da atividade do CYP3A4 (ex.: claritromicina, sumo de toranja, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, telitromicina e voriconazol) uma vez que a sua influência na exposição do regorafenib no estado estacionário e os seus metabolitos não foram estudados.

Durante o tratamento com regorafenib deve ser evitada a coadministração de um inibidor potente da UGT1A9 (ex.: ácido mefenâmico, diflunisal e ácido niplúmico), uma vez que a sua influência na exposição do regorafenib no estado estacionário e os seus metabolitos não foram estudados.

A administração de rifampicina (600 mg durante 9 dias), um indutor potente do CYP3A4, com uma dose única de regorafenib (160 mg no dia 7) resultou numa diminuição da exposição média do regorafenib (AUC) de aproximadamente 50%, num aumento de 3 a 4 vezes da exposição média do metabolito ativo M-5 e em nenhuma alteração da exposição do metabolito ativo M-2. Outros indutores potentes da atividade do CYP3A4 (ex.: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipericão) também podem aumentar o metabolismo do regorafenib. Devem evitar-se os indutores potentes do CYP3A4 ou considerar-se a seleção de um medicamento alternativo concomitante sem potencial ou com um potencial mínimo de indução do CYP3A4.

Substratos da UGT1A1 e da UGT1A9

Dados *in vitro* indicam que o regorafenib assim como os seus metabolitos ativos M-2 e M-5 inibem a glucuronidação mediada pelas UGT1A1 e UGT1A9 em concentrações que são atingidas *in vivo* no estado de estacionário. A administração de regorafenib com um intervalo de 5 dias antes da administração de irinotecano resultou num aumento de aproximadamente 44% da AUC do SN-38, um substrato da UGT1A1 e um metabolito ativo do irinotecano. Também se observou um aumento da AUC do irinotecano de aproximadamente 28%. Isto indica que a coadministração de regorafenib pode aumentar a exposição sistémica aos substratos das UGT1A1 e UGT1A9.

Substratos da Proteína de Resistência do Cancro da Mama (*Breast Cancer Resistance Protein - BCRP*) e da glicoproteína-P

A administração de regorafenib (160 mg durante 14 dias) antes da administração de uma dose única de rosuvastatina (5 mg), um substrato BCRP, resultou num aumento de 3,8 vezes na exposição média (AUC) da rosuvastatina e num aumento de 4,6 vezes na C_{max} .

Isto indica que a coadministração de regorafenib pode aumentar as concentrações plasmáticas de outros substratos BCRP concomitantes (ex.: metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por este motivo, recomenda-se monitorizar com frequência os doentes quanto a sinais e sintomas de aumento da exposição a substratos BCRP.

Dados clínicos indicam que o regorafenib não tem efeito na farmacocinética da digoxina, por este motivo pode ser administrado concomitantemente com substratos da glicoproteína-p, tais como digoxina, sem uma interação medicamentosa clinicamente significativa.

Inibidores da glicoproteína-P e da BCRP/Indutores da glicoproteína-P e da BCRP

Estudos *in vitro* indicam que os metabolitos ativos M-2 e M-5 são substratos da glicoproteína-P e da BCRP. Os inibidores e os indutores da glicoproteína-P e da BCRP podem interferir com a exposição de M-2 e M-5. Desconhece-se qual é a importância clínica destas observações (ver também secção 5.2).

Substratos seletivos de isoformas CYP

Dados *in vitro* indicam que o regorafenib é um inibidor competitivo dos citocromos CYP2C8 (valor de K_i de 0,6 micromolar), CYP2C9 (valor de K_i de 4,7 micromolar), CYP2B6 (valor de K_i de 5,2 micromolar) em concentrações que são atingidas *in vivo* no estado estacionário (concentração plasmática máxima de 8,1 micromolar). A potência inibidora *in vitro* do CYP3A4 (valor de K_i de 11,1 micromolar) e do CYP2C19 (valor de K_i de 16,4 micromolar) foi menos pronunciada.

Foi realizado um estudo de substratos sonda para avaliar o efeito de um tratamento de 14 dias com 160 mg de regorafenib na farmacocinética de substratos sonda do CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP3A4 (midazolam).

Dados farmacocinéticos indicam que o regorafenib pode ser administrado concomitantemente com substratos do CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19 sem uma interação medicamentosa clinicamente significativa (ver também secção 4.4).

Antibióticos

O perfil concentração-tempo indica que o regorafenib e os seus metabolitos podem ser sujeitos a circulação enterohepática (ver secção 5.2). A coadministração com neomicina, um agente antimicrobiano de fraca absorção usado para a erradicação da microflora do trato gastrointestinal (a qual pode interferir com a circulação enterohepática do regorafenib) não teve efeito sobre a exposição do regorafenib, mas houve uma diminuição de, aproximadamente, 80% da exposição aos metabolitos ativos M-2 e M-3 que mostraram *in vitro* e *in vivo*, atividade farmacológica comparável com o regorafenib. A relevância clínica desta interação da neomicina é desconhecida, mas pode causar uma diminuição da eficácia do regorafenib.

Interações farmacológicas de outros antibióticos não foram estudados.

Agentes sequestrantes dos sais biliares

O regorafenib, M-2 e M-5 podem ser sujeitos a circulação enterohepática (ver secção 5.2). Os agentes sequestrantes dos sais biliares tais como a colestiramina e o cholestagel podem interagir com o regorafenib formando complexos insolúveis que podem influenciar a absorção (ou reabsorção), resultando numa potencial diminuição da exposição. O significado clínico destas potenciais interações é desconhecido, mas pode resultar numa diminuição da eficácia do regorafenib.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de estar informadas de que o regorafenib pode causar lesão no feto.

As mulheres com potencial para engravidar e os homens férteis devem assegurar-se de que utilizam contraceção eficaz durante o tratamento e até 8 semanas após terminar a terapêutica.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de regorafenib em mulheres grávidas.

Com base no seu mecanismo de ação, suspeita-se que o regorafenib causa lesão no feto quando administrado durante a gravidez. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

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

Amamentação

Desconhece-se se o regorafenib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Em ratos, o regorafenib ou os seus metabolitos são excretados no leite. O risco para o lactente não pode ser excluído. O regorafenib pode ser nocivo para o crescimento e desenvolvimento infantil (ver secção 5.3).

A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Stivarga.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Stivarga na fertilidade humana. Os resultados de estudos em animais indicam que o regorafenib pode diminuir a fertilidade em machos e fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos de Stivarga sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se os doentes apresentam sintomas que afetam a sua capacidade de concentração ou de reação durante o tratamento com Stivarga, é recomendado que não conduzam ou utilizem máquinas até que os sintomas desapareçam.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil geral de segurança de Stivarga tem por base dados em mais de 4.800 doentes tratados em ensaios clínicos, incluindo dados de fase III, controlados com placebo, de 636 doentes com cancro colorectal (CCR) metastático, 132 doentes com tumores do estroma gastrointestinal (GIST) e 374 doentes com carcinoma hepatocelular (CHC).

O perfil de segurança do regorafenib nestes estudos foi consistente com os resultados de segurança de um estudo de fase III B realizado em 2872 doentes com cancro colorectal metastático cuja doença tinha progredido após tratamento com terapêuticas padrão.

As reações adversas medicamentosas **mais graves** em doentes aos quais foi administrado Stivarga são lesão hepática grave, hemorragia, perfuração gastrointestinal e infeção.

As reações adversas medicamentosas **mais frequentemente** observadas ($\geq 30\%$) em doentes aos quais foi administrado Stivarga são dor, reação cutânea mão-pé, astenia/fadiga, diarreia, diminuição do apetite e da ingestão de alimentos, hipertensão, e infeção.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas medicamentosas notificadas em ensaios clínicos em doentes tratados com Stivarga são apresentadas no Quadro 3. São classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e o termo MedDRA mais apropriado é utilizado para descrever uma certa reação e os seus sinónimos e condições relacionadas.

As reações adversas medicamentosas são agrupadas de acordo com as suas frequências. Os grupos de frequência são definidos pela convenção seguinte: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Quadro 3: Reações adversas medicamentosas (RAMs) notificadas em ensaios clínicos em doentes tratados com Stivarga

| Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA) | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes | Raros |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Infeções e infestações | Infeção* | | | |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) | | | | Querato-acantoma/ Carcinoma de células escamosas da pele |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Trombocitopenia Anemia | Leucopenia | | |
| Doenças do sistema imunitário | | | Reação de hipersensibilidade | |
| Doenças endócrinas | | Hipotiroidismo | | |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Diminuição do apetite e da ingestão de alimentos | Hipocaliemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia Desidratação | | |

| Classe de Sistemas de Órgãos (MedDRA) | Muito frequentes | Frequentes | Pouco frequentes | Raros |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Doenças do sistema nervoso | | Cefaleias Tremores | | Síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) |
| Cardiopatias | | | Enfarte do miocárdio Isquemia do miocárdio | |
| Vasculopatias | Hemorragia* Hipertensão | | Crise hipertensiva | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Disfonia | | | |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia Estomatite Vômitos Náuseas | Perturbações do paladar Boca seca Refluxo gastroesofágico Gastroenterite | Perfuração gastrointestinal* Fístula gastrointestinal Pancreatite | |
| Afeções hepatobiliares | Hiperbilirrubinemia Aumento das transaminases | | Lesão hepática grave** | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Reação cutânea mão-pé** Erupção cutânea | Alopecia Pele seca Erupção cutânea esfoliativa | Afeção ungueal Eritema multiforme | Síndrome Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | | Espasmos musculares | | |
| Doenças renais e urinárias | | Proteinúria | | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Astenia/Fadiga Dor Febre Inflamação das mucosas | | | |
| Exames complementares de diagnóstico | Perda de peso | Aumento da amilase Aumento da lipase Razão normalizada internacional anormal | | |

* foram notificados casos fatais

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

de acordo com os critérios de lesão hepática induzida por medicamentos (DILI - *drug-induced liver injury*) do grupo de trabalho de especialistas internacionais de DILI

Descrição de reações adversas selecionadas

Na maioria dos casos de lesão hepática grave, o aparecimento de disfunção hepática teve início nos primeiros 2 meses de tratamento, e foi caracterizado por um padrão de lesão hepatocelular com aumento das transaminases > 20xLSN, seguido pelo aumento da bilirrubina. Nos ensaios clínicos, foi observada uma maior incidência de lesão hepática grave com resultado fatal em doentes japoneses (~ 1,5%) tratados com Stivarga quando comparada com doentes não-japoneses (<0,1%).

Nos ensaios de fase III controlados com placebo, a incidência total de hemorragia foi de 18,2% em doentes tratados com Stivarga e 9,5% nos doentes a receber placebo. A maioria dos casos de acontecimentos com perda de sangue em doentes tratados com Stivarga foi de gravidade ligeira a moderada (Graus 1 e 2: 15,2%), nomeadamente epistaxe (6,1%). O desfecho fatal em doentes tratados com Stivarga foi pouco frequente (0,7%) e incluiu eventos cerebral, respiratório, gastrointestinal e genito-urinário.

Nos ensaios de fase III controlados com placebo, as infeções foram observadas mais vezes nos doentes tratados com Stivarga, comparado com os doentes tratados com placebo (todos os graus: 31,6% vs. 17,2%). A maior parte das infeções em doentes tratados com Stivarga foi de gravidade ligeira a moderada (Graus 1 e 2: 23,0%) e incluíram infeções do trato urinário (5,7%), nasofaringite (4,0%), infeções fúngicas mucocutâneas e sistémicas (3,3%) assim como pneumonia (2,6%). Foram mais frequentemente observados desfechos fatais associados com infeção nos doentes tratados com Stivarga (1,0%) comparado com os doentes a receber placebo (0,3%), e foram principalmente eventos respiratórios.

Nos ensaios de fase III controlados com placebo, a incidência total da reação cutânea mão-pé foi superior em doentes tratados com Stivarga, comparado com doentes aos quais foi administrado 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 doentes tratados com Stivarga ocorreram durante o primeiro ciclo de tratamento e foram de gravidade ligeira a moderada (Grau 1 e 2: 34,3%, CCR, 44,7%, GIST e 39,3%, CHC). A incidência de reação cutânea mão-pé de Grau 3 foi de 17,1% (CCR), 22,0% (GIST) e 12,3% (CHC). A incidência global de reação cutânea mão-pé (74,8%, CCR, 88,2%, GIST e 67,1%, CHC) foi superior nos doentes asiáticos tratados com Stivarga em comparação com outras etnias. A incidência da reação cutânea mão-pé de Grau 3 em asiáticos foi de 20,5% (CCR), 23,5% (GIST) e 13,5% (HCC) (ver secções 4.2 e 4.4).

Nos ensaios de fase III controlados por placebo, a incidência global de hipertensão foi superior em doentes tratados com Stivarga comparado com doentes a receber placebo (29,6% vs 7,5% CRC, 60,6% vs 25,8% GIST e 31,0% vs 6,2% CHC). A maioria dos casos de hipertensão em doentes tratados com Stivarga manifestou-se durante o primeiro ciclo de tratamento e foi de gravidade ligeira a moderada (Graus 1 e 2: 20,9%, CCR, 31,1%, GIST, e 15,8 CHC). A incidência de hipertensão de Grau 3 foi de 8,7% (CCR), 27,3% (GIST) e 15,2% (CHC). Foi notificado um caso de hipertensão de Grau 4 no ensaio de GIST.

Nos ensaios de fase III controlados por placebo, a incidência global de proteinúria emergente do tratamento foi de 9,1% nos doentes tratados com Stivarga, comparado com 1,9% nos doentes a receber placebo. Destes eventos 35,6% no braço Stivarga e 54,5% no braço placebo foram notificados como não recuperados/não resolvidos.

Em todos os ensaios clínicos, os acontecimentos de cardiopatias (todos os graus) foram notificados mais frequentemente (13,7% vs. 6,5%) nos doentes tratados com Stivarga com idade igual ou superior a 75 anos (N=410) comparado com doentes tratados com Stivarga com idade inferior a 75 anos (N=4108).

Anomalias de testes laboratoriais

As anomalias laboratoriais emergentes do tratamento observadas nos ensaios de fase III controlados com placebo são apresentadas no Quadro 4 e Quadro 4a (ver também secção 4.4).

Quadro 4: Anomalias de testes laboratoriais emergentes do tratamento notificadas nos ensaios de fase III controlados com placebo em doentes com CCR metastático (CORRECT), GIST (GRID) e CHC (RESORCE)

| Parâmetro laboratorial | CCRm (CORRECT) | | | | GIST (GRID) | | | | CHC (RESORCE) | | | |
|----------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| | Stivarga associado aos BSC (n= 500) | Placebo associado aos BSC (n=253) | Stivarga associado aos BSC (n= 500) | Placebo associado aos BSC (n=253) | Stivarga associado aos BSC (n= 132) | Placebo associado aos BSC (n= 66) | Stivarga associado aos BSC (n=132) | Placebo associado aos BSC (n= 66) | Stivarga associado aos BSC (n= 374) | Placebo associado aos BSC (n=193) | Stivarga associado aos BSC (n= 374) | Placebo associado aos BSC (n=193) |
| | Grau ^a | | | | Grau ^b | | | | Grau ^b | | | |
| | Todos os graus % | | Grau 3/4 % | | Todos os graus % | | Grau 3/4 % | | Todos os graus % | | Grau 3/4 % | |
| Doenças do sangue e Sistema linfático | | | | | | | | | | | | |
| Diminuição da hemoglobina | 78,5 | 66,3 | 5,3 | 2,8 | 75,0 | 72,7 | 3,0 | 1,5 | 72,5 | 71,3 | 6,0 | 4,8 |
| Trombocitopenia | 40,5 | 16,8 | 2,8 | 0,4 | 12,9 | 1,5 | 0,8 | 1,5 | 63,1 | 50,0 | 5,4 | 0 |
| Neutropenia | 2,8 | 0 | 0,6 | 0 | 15,9 | 12,1 | 3,1 | 3,0 | 13,6 | 14,9 | 3,0 | 1,0 |
| Linfopenia | 54,1 | 34,8 | 9,3 | 4,0 | 29,9 | 24,2 | 7,6 | 3,0 | 67,8 | 58,5 | 17,4 | 11,7 |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | | | | | | | | | | | | |
| Hipocalcemia | 59,3 | 18,3 | 1,2 | 1,2 | 16,7 | 4,5 | 1,5 | 0 | 23,4 | 10,1 | 0,3 | 0 |
| Hipocaliemia | 25,7 | 8,3 | 4,3 | 0,4 | 20,5 | 3,0 | 3,0 | 0 | 30,7 | 9,0 | 4,3 | 2,1 |
| Hipofosfatemia | 57,4 | 11,1 | 31,1 | 3,6 | 54,5 | 3,1 | 21,2 | 1,5 | 70,4 | 31,4 | 33,9 | 6,9 |
| Afeções hepatobiliares | | | | | | | | | | | | |
| Hiperbilirrubinemia | 44,6 | 17,1 | 12,2 | 8,4 | 33,3 | 12,1 | 3,8 | | 78,2 | 54,5 | 15,9 | 15,7 |
| Aumento da AST | 65,0 | 45,6 | 5,9 | 5,2 | 58,3 | 47,0 | 3,8 | 1,5 | 92,7 | 84,3 | 17,8 | 19,9 |
| Aumento da ALT | 45,2 | 29,8 | 5,5 | 3,2 | 39,4 | 39,4 | 4,6 | 3,0 | 70,4 | 58,6 | 6,2 | 4,7 |
| | | | | | | | | 1,5 | | | | |
| Doenças renais e urinárias | | | | | | | | | | | | |
| Proteinúria | 83,6 | 61,0 | 1,8 | 0,8 | 59,2 | 52,5 | 3,1 | 3,4 | 50,8 | 36,7 | 16,7 | 3,2 |
| Exames complementares de diagnóstico | | | | | | | | | | | | |
| Aumento da INR* | 23,7 | 16,6 | 4,2 | 1,6 | 9,3 | 12,5 | 1,6 | 4,7 | 44,2 | 35,4 | 0,7 | 2,1 |
| Aumento da lipase | 46,0 | 18,7 | 11,4 | 4,4 | 14,4 | 4,6 | 0,8 | 0 | 40,5 | 27,0 | 14,2 | 8,7 |
| Aumento da amilase | 25,5 | 16,7 | 2,6 | 2,4 | - | - | - | - | 23,0 | 19,0 | 2,8 | 2,7 |

^a Critérios de Terminologia Frequente para Acontecimentos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), Versão 3.0

^b Critérios de Terminologia Frequente para Acontecimentos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), Versão 4.0

* Razão normalizada internacional

Melhores Cuidados de Suporte (*BSC = Best Supportive Care*)

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

Quadro 4a: Anomalias de testes das enzimas hepáticas emergentes do tratamento notificadas no ensaio de fase III controlado com placebo em doentes asiáticos com CCR metastático (CONCUR)

| Parâmetro laboratorial, (em % de amostras investigadas) | Stivarga associado aos BSC [§] (N=136) | | | Placebo associado aos 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* - BSC)

* Critérios de Terminologia Frequente para Acontecimentos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), Versão 4.0

Nos ensaios de fase III controlados com placebo, os testes da hormona estimulante da tiroide (TSH) demonstraram após o início >LSN em 34,6% dos doentes tratados com Stivarga e em 17,2% dos doentes aos quais foi administrado placebo. A TSH após o início, >4 vezes LSN foi notificada em 6,5% dos doentes tratados com Stivarga e em 1,3% dos doentes aos quais foi administrado placebo. A concentração da triiodotironina (FT3) livre após o início, abaixo do limite inferior do normal (<LIN) foi notificada em 29,2% dos doentes tratados com Stivarga e em 20,4% dos doentes aos quais foi administrado placebo. A concentração da tiroxina livre (FT4) após o início, <LIN foi notificada em 8,1% dos doentes tratados com Stivarga e em 5,6% dos doentes aos quais foi administrado placebo. No total, aproximadamente 4,6% dos doentes tratados com Stivarga desenvolveram hipotireoidismo necessitando de terapêutica hormonal de substituição.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada de Stivarga estudada clinicamente é de 220 mg por dia. As reações adversas medicamentosas observadas com mais frequência nesta dose consistiram em acontecimentos dermatológicos, disfonia, diarreia, inflamação das mucosas, boca seca, diminuição do apetite, hipertensão e fadiga.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Stivarga. No caso de suspeita de sobredosagem, Stivarga deve ser imediatamente suspenso, devem ser instituídos os melhores cuidados de suporte por um médico e o doente deve ser observado até à estabilização clínica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidor das proteínas quinases, Código ATC: L01XE21

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O regorafenib é um agente oral de desativação tumoral que potencialmente bloqueia as múltiplas proteínas quinases, incluindo as quinases que estão envolvidas na angiogênese tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogénese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metástases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e imunidade tumoral (CSF1R). O regorafenib inibe, em particular, o KIT mutado, um estimulador oncogénico importante dos tumores do estroma gastrointestinal, bloqueando assim a proliferação das células tumorais. Em estudos pré-clínicos, o regorafenib demonstrou uma atividade antitumoral potente num amplo espectro de modelos tumorais incluindo modelos de tumores colorectais, estroma gastrointestinal e hepatocelular, a qual é provavelmente mediada pelos seus efeitos antiangiogénicos e antiproliferativos. Além disso, o regorafenib reduziu os níveis de macrófagos associados ao tumor e demonstrou ter efeitos antimetástases *in vivo*. Os metabolitos humanos mais importantes (M-2 e M-5) apresentaram eficácias semelhantes em comparação com o regorafenib em modelos *in vitro* e *in vivo*.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro colorectal metastático (CCR)

A eficácia e segurança clínicas de Stivarga foram avaliadas num estudo internacional de fase III (CORRECT) controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, multicêntrico em doentes com cancro colorectal metastático que apresentaram progressão após falência da terapêutica padrão.

O critério de avaliação primário foi a sobrevivência global (*Overall Survival* - OS). Os critérios de avaliação secundários foram a sobrevivência sem progressão (*Progression-Free Survival* - PFS), a taxa de resposta tumoral objetiva e a taxa de controlo da doença.

No total, 760 doentes foram aleatorizados na razão de 2:1 para lhes ser administrado 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de Stivarga, contendo cada 40 mg de regorafenib), uma vez por dia, por via oral (N=505) associado aos Melhores Cuidados de Suporte (*Best Supportive Care* - BSC) ou um placebo correspondente (N=255) associado aos BSC durante 3 semanas em terapêutica, seguido de 1 semana sem terapêutica. A dose média diária de regorafenib administrada foi de 147 mg.

Os doentes continuaram a terapêutica até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Quando ocorreram 432 mortes, foi realizada uma análise preliminar pré-planeada da eficácia. Foi retirada a ocultação do estudo após esta análise preliminar planeada da OS ter ultrapassado o limite de eficácia pré-especificado.

Nos 760 doentes aleatorizados, a idade média foi de 61 anos, sendo 61% do sexo masculino, 78% de raça caucasiana e todos os doentes tinham um estado de desempenho (PS) inicial segundo o ECOG de 0 ou 1. O PS ≥ 2 foi notificado durante o tratamento com Stivarga em 11,4 doentes. A duração média de tratamento e a dose diária, assim como a taxa de alteração da dose e redução da dose foram similares às observadas nos doentes notificados com PS ≥ 2 aos quais foi administrado placebo (8,3%). A maioria dos doentes com PS ≥ 2 interrompeu o tratamento para a doença progressiva. O local primário da doença foi o cólon (65%), reto (29%) ou ambos (6%). Uma mutação do KRAS foi notificada em 57% dos doentes na altura da entrada no estudo.

A maior parte dos doentes (52%) recebeu previamente 3 ou menos linhas de tratamento para a doença metastática. As terapêuticas incluíram quimioterapia à base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR, caso o doente fosse do tipo KRAS não mutado.

A adição de Stivarga aos BSC resultou numa sobrevivência significativamente mais longa comparado com o placebo associado aos BSC, com um valor p de 0,005178 pelo teste de “log rank” estratificado, uma razão de risco (HR) de 0,774 [IC 95% 0,636; 0,942] e uma OS mediana de 6,4 meses vs. 5,0 meses (ver Quadro 5 e Figura 1). A PFS foi significativamente mais longa em doentes tratados com Stivarga associado aos BSC (razão de risco: 0,494, $p < 0,000001$, ver Quadro 5). A taxa de resposta (resposta completa ou resposta parcial) foi de 1% e 0,4% para os doentes tratados com Stivarga e placebo, respetivamente ($p = 0,188432$, unilateral). A taxa de controlo da doença (resposta completa ou resposta parcial ou doença estável) foi significativamente superior nos doentes tratados com Stivarga (41,0% vs 14,9%, $p < 0,000001$, unilateral).

Quadro 5: Resultados da eficácia do estudo CORRECT

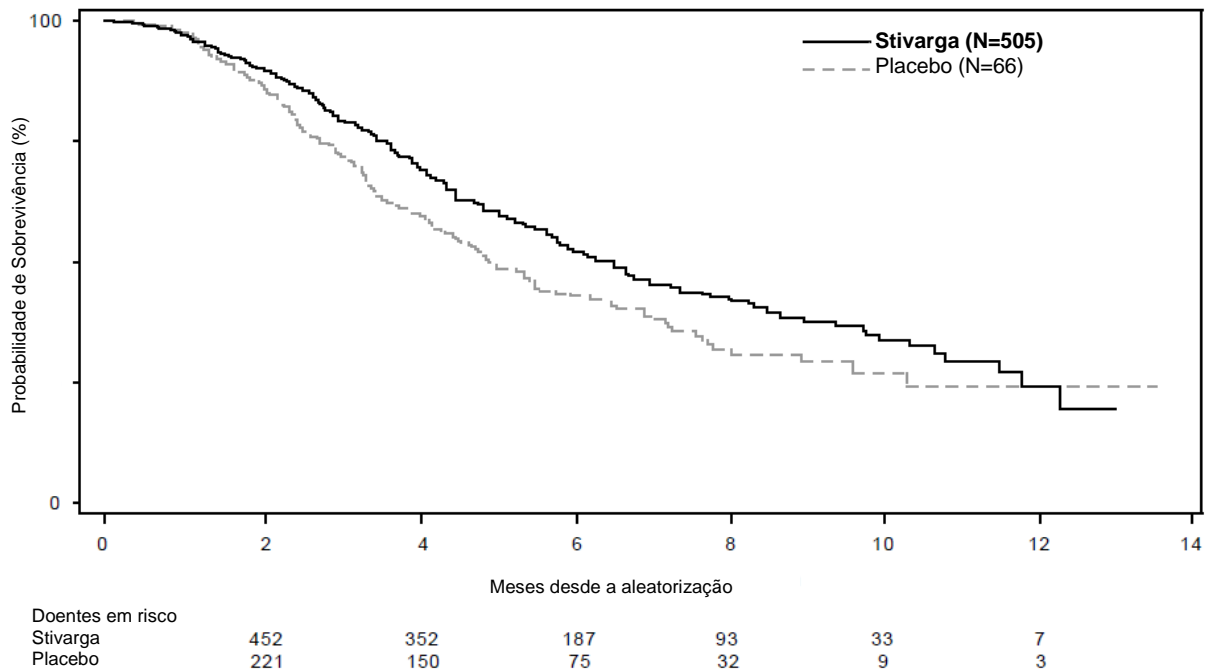
| Parâmetro de eficácia | Razão de risco* (IC 95%) | Valor-p (unilateral) | Mediana (IC 95%) | |
|---------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| | | | Stivarga associado aos BSC [§] (N=505) | Placebo associado aos BSC [§] (N=255) |
| Sobrevivência Global | 0,774 (0,636; 0,942) | 0,005178 | 6,4 meses (5,9; 7,3) | 5,0 meses (4,4; 5,8) |
| Sobrevivência Sem 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* - BSC)

* Razão de risco < 1 favorece Stivarga

**com base na avaliação do investigador da resposta tumoral

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier da sobrevivência global



As análises de subgrupos para a sobrevivência global e a sobrevivência sem progressão de acordo com a idade (<65 anos; ≥65 anos), sexo, PS ECOG, o local primário da doença, o tempo desde o primeiro diagnóstico de doença metastática, o tratamento prévio do cancro, as linhas de tratamento prévio para doença metastática e o estado de mutação de KRAS demonstraram um efeito do tratamento que favorece o regime de regorafenib sobre o regime de placebo.

Os resultados de análise de subgrupo por estados mutacionais históricos de KRAS demonstraram um efeito do tratamento na OS a favor do regorafenib em relação ao placebo, em doentes com tumores KRAS não mutado, contudo foi notificado um efeito numericamente inferior em doentes com tumores KRAS mutado; o efeito do tratamento na PFS favorecendo regorafenib foi observado independentemente do estado mutacional de KRAS. A razão de risco (IC 95%) da sobrevivência global foi de 0,653 (0,476 a 0,895) para doentes com tumores KRAS não mutado e 0,867 (0,670 a 1,123) para doentes com tumores KRAS mutado, sem nenhuma evidência de heterogeneidade no efeito do tratamento (teste de interação não significativo). A razão de risco (IC 95%) da sobrevivência sem progressão foi de 0,475 (0,362 a 0,623) para doentes com tumores KRAS não mutado e 0,525 (0,425 a 0,649) para doentes com tumores KRAS mutado.

Um segundo estudo de fase III controlado com placebo, com dupla ocultação, aleatorizado, multicêntrico, internacional (CONCUR) avaliou a eficácia e segurança de Stivarga em 204 doentes asiáticos (> 90% da Ásia Oriental) pré-tratados com cancro coloretal metastático que apresentaram progressão após falência da quimioterapia à base de fluoropirimidinas. Apenas 59,5 % dos doentes incluídos no estudo CONCUR também tinham sido anteriormente tratados com agentes dirigidos contra VEGF ou contra EGFR. O critério de avaliação primário da eficácia foi a OS. A adição de Stivarga associado aos BSC resultou numa sobrevivência significativamente mais longa comparada com o placebo associado aos BSC, com uma razão de risco de 0,550 (p = 0,000159 pelo teste de “log rank” estratificado) e uma OS mediana de 8,8 meses vs. 6,3 meses [IC 95%: 0,395; 0,765]. A PFS foi significativamente mais longa em doentes tratados com Stivarga associado aos BSC (razão de risco: 0,311, p<0,000001), a PFS mediana foi de 3,2 meses com Stivarga vs. 1,7 meses com placebo. O perfil de segurança de Stivarga associado aos BSC no estudo CONCUR foi consistente com o perfil de segurança observado no estudo CORRECT.

Tumores do estroma gastrointestinal (GIST)

A eficácia e segurança clínicas de Stivarga foram avaliadas num estudo de fase III controlado com placebo, em dupla ocultação, aleatorizado, multicêntrico, internacional (GRID) em doentes com tumores do estroma gastrointestinal (GIST) anteriormente tratados com 2 inibidores da tirosina quinase (imatinib e sunitinib).

A análise do critério de avaliação primário de eficácia sobrevivência sem progressão (PFS) foi conduzida após 144 acontecimentos de PFS (avaliação central com ocultação). Os critérios de avaliação secundários incluindo período de tempo até à progressão (TTP) e sobrevivência global (OS) (análise preliminar) também foram avaliados.

No total, 199 doentes com GIST foram aleatorizados na razão de 2:1 para receberem 160 mg de regorafenib associado aos melhores cuidados de suporte (BSC; N=133) uma vez por dia por via oral ou um placebo correspondente associado aos BSC (N=66) durante 3 semanas em terapêutica, seguidas de 1 semana sem terapêutica. A dose média diária de regorafenib recebida foi de 140 mg.

Os doentes continuaram a terapêutica até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Aos doentes aos quais foi administrado placebo que apresentaram progressão da doença foi oferecido regorafenib sem ocultação (opção de cruzamento). Aos doentes tratados com regorafenib que apresentaram progressão da doença e aos quais, na opinião do investigador, o tratamento com regorafenib estava a proporcionar um benefício clínico, foi oferecida a oportunidade de continuarem o regorafenib sem ocultação.

Nos 199 doentes aleatorizados, a idade média foi de 58 anos, sendo 64% do sexo masculino, 68% de raça caucasiana e todos os doentes tinham um estado de desempenho (PS) inicial segundo o ECOG de 0 ou 1. O tempo mediano global desde a progressão ou recidiva mais recente até à aleatorização foi de 6 semanas.

O regorafenib associado aos BSC resultou numa PFS significativamente mais longa comparado com o placebo associado aos BSC com uma razão de risco (HR) de 0,268 [IC 95%: 0,185; 0,388] e uma mediana da PFS de 4,8 meses vs. 0,9 meses ($p < 0,000001$). O risco relativo de progressão de doença ou morte diminuiu em aproximadamente 73,2% nos doentes tratados com regorafenib em comparação com os doentes aos quais foi administrado placebo (Ver Quadro 7, Figura 2). O aumento da PFS foi consistente, independentemente da idade, sexo, região geográfica, linhas de tratamento anteriores, PS segundo o ECOG.

O TTP foi significativamente mais longo nos doentes tratados com regorafenib associado aos BSC do que nos doentes aos quais foi administrado placebo associado aos BSC com uma razão de risco de 0,248 [IC 95%: 0,170; 0,364] e uma mediana do TTP de 5,4 meses vs. 0,9 meses ($p < 0,000001$) (ver Quadro 6).

O HR da OS foi de 0,772 (IC 95%: 0,423; 1,408; $p = 0,199$; a mediana da OS não foi atingida em nenhum dos braços); 85% dos doentes inicialmente aleatorizados para o braço do placebo receberam tratamento de pós-progressão com regorafenib (ver Quadro 7, Figura 3).

Quadro 6: Resultados da eficácia do estudo GRID

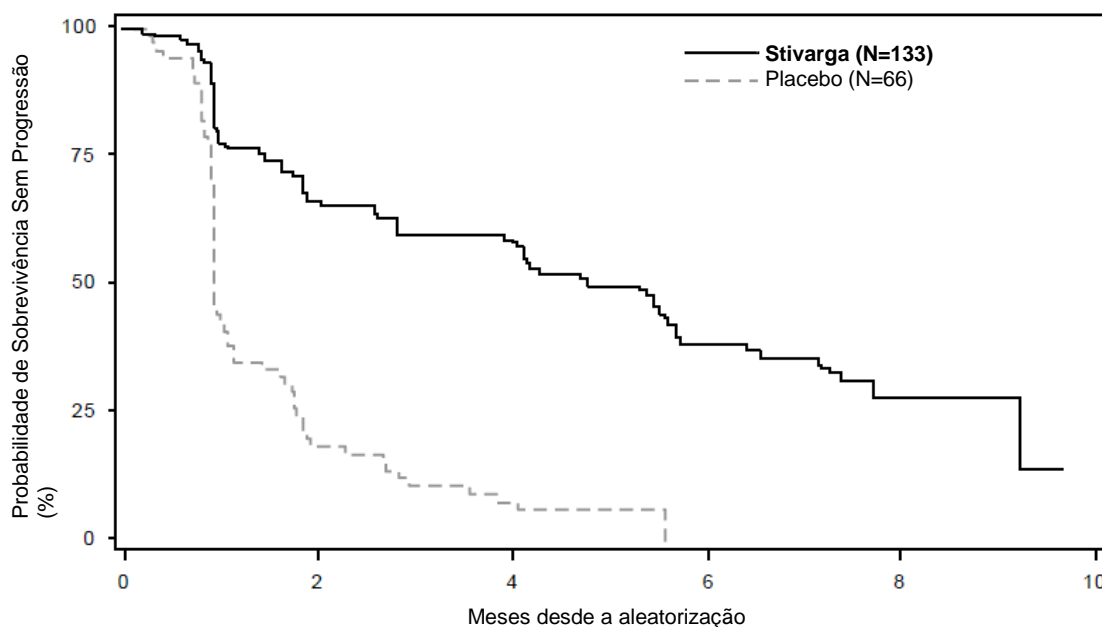
| Parâmetro de eficácia | Razão de risco* (IC 95%) | Valor-p (unilateral) | Mediana (IC 95%) | |
|------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| | | | Stivarga associado aos BSC [§] (N=133) | Placebo associado aos BSC [§] (N=66) |
| Sobrevivência Sem 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 à Progressão | 0,248 (0,170; 0,364) | <0,000001 | 5,4 meses (4,1; 5,7) | 0,9 meses (0,9; 1,1) |
| Sobrevivência Global | 0,772 (0,423; 1,408) | 0,199 | NR** | NR** |

[§] Melhores Cuidados de Suporte (*Best Supportive Care* - BSC)

* Razão de risco < 1 favorece Stivarga

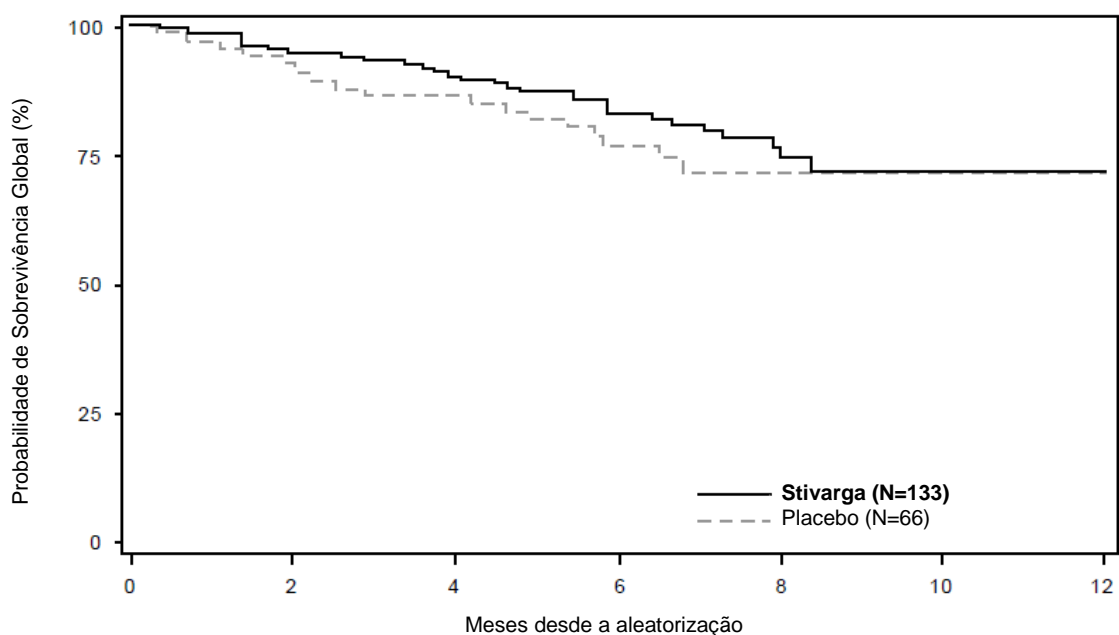
** NR: Não atingido

Figure 2: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevivência Sem Progressão



| Doentes em risco | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 |
|------------------|----|----|----|---|---|----|
| Stivarga | 82 | 72 | 27 | 9 | | |
| Placebo | 12 | 5 | 0 | 0 | | |

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier da Sobrevivência Global



| Doentes em risco | | | | | | |
|------------------|-----|-----|----|----|----|---|
| Stivarga | 126 | 119 | 94 | 39 | 10 | 1 |
| Placebo | 61 | 57 | 41 | 16 | 3 | 1 |

Além disso, 56 doentes em placebo associado aos BSC foram tratados com Stivarga sem ocultação após cruzamento, depois de progressão da doença e um total de 41 doentes em Stivarga associado aos BSC continuaram o tratamento com Stivarga depois de progressão da doença. A PFS secundária mediana (medida por avaliação do investigador) foi respetivamente de 5,0 e 4,5 meses.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

A segurança e eficácia clínica de Stivarga foram avaliadas num estudo de fase III internacional, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo (RESORCE) em doentes com carcinoma hepatocelular previamente tratados com sorafenib.

O marcador primário de eficácia foi a Sobrevivência Global (*Overall Survival, OS*). Os marcadores secundários foram a Sobrevivência Sem Progressão (*Progression Free Survival, PFS*), a Taxa Objectiva de Resposta Tumoral (*Objective Tumour Response Rate, ORR*) e a Taxa de Controle da Doença (*Disease Control Rate, DCR*).

No total, 573 doentes com CHC foram aleatorizados 2:1 para receber quer 160 mg de regorafenib oralmente uma vez ao dia (n=379) associado aos Melhores Cuidados de Suporte (BSC) ou o placebo correspondente (n=149) associado aos BSC durante 3 semanas de tratamento seguida por 1 semana sem tratamento. A dose média diária de regorafenib recebida foi de 144 mg. Os doentes foram elegíveis para participar no estudo se experimentassem progressão radiológica da doença durante o tratamento com sorafenib e se tivessem um nível de funcionamento hepático da classe A Child-Pugh. Os doentes que descontinuaram permanentemente o tratamento com sorafenib devido a toxicidade relacionada com sorafenib ou que toleravam menos de 400 mg de sorafenib uma vez ao dia foram excluídos do estudo. A aleatorização foi realizada no intervalo de 10 semanas após o último tratamento com sorafenib. Os doentes continuaram o tratamento com Stivarga até progressão clínica ou radiológica da doença ou toxicidade inaceitável. Contudo, os doentes podiam continuar o tratamento com Stivarga passada a progressão à descrição do investigador.

As características demográficas e basais da doença foram comparáveis entre os grupos tratados com Stivarga e placebo e são apresentadas abaixo para todos os 573 doentes aleatorizados:

- Idade mediana: 63 anos
- Sexo masculino: 88%
- Caucasianos: 36%, Asiáticos: 41%
- Estado de desempenho ECOG de 0: 66% ou estado de desempenho ECOG de 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Etiologia incluindo Hepatite B (38%), Hepatite C (21%), Esteato-hepatite não alcoólica (NASH, 7%)
- Ausência conjunta de invasão vascular macroscópica e de alastramento extra-hepático do tumor: 19%
- *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) estadio B: 13%; BCLC estadio C: 87%
- Embolização transarterial loco regional ou procedimentos de quimioinfusão: 61%
- Radioterapia prévia ao tratamento com regorafenib: 15%
- Duração mediana do tratamento com sorafenib: 7,8 meses

A adição de Stivarga aos BSC resultou numa melhoria estatisticamente significativa na OS em comparação com placebo associado aos BSC com uma razão de risco de 0,62 [IC 95% 0,498; 0,782], $p=0,000017$ teste de “log rank” estratificado, e mediana da OS de 10,6 meses vs 7,8 meses (ver Quadro 7 e Figura 4).

Quadro 7: Resultados de eficácia do estudo RESORCE

| Parâmetro de eficácia | Razão de risco* (IC 95%) | Valor-p (unilateral) | Mediana (IC 95%) | |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| | | | Stivarga associado aos BSC [§] (N=379) | Placebo associado aos BSC [§] (N=194) |
| Sobrevivência global | 0,624 (0,498;0,782) | 0,000017 | 10,6 meses (9,1; 12,1) | 7,8 meses (6,3; 8,8) |
| Sobrevivência sem progressão ** | 0,453 (0,369; 0,555) | <0,000001 | 3,1 meses (2,8; 4,2) | 1,5 meses (1,4; 1,6) |
| Tempo para progressão ** | 0,439 (0,355;0,542) | <0,000001 | 3,2 meses (2,9; 4,2) | 1,5 meses (1,4; 1,6) |
| | | | Percentagens | |
| Taxa de Resposta Objectiva**# | NA | 0,003650 | 11% | 4% |
| Taxa de controle da Doença**# | NA | <0,000001 | 65% | 36% |

[§] Melhores cuidados de suporte (*Best Supportive Care* – BSC)

* Razão de risco < 1 favorece Stivarga

** com base na avaliação pelo investigador da resposta tumoral através do RECIST modificado

Taxa de resposta (resposta completa ou parcial), Taxa de Controle de Doença (resposta completa, resposta parcial e manutenção de doença estável por 6 semanas)

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevivência Global

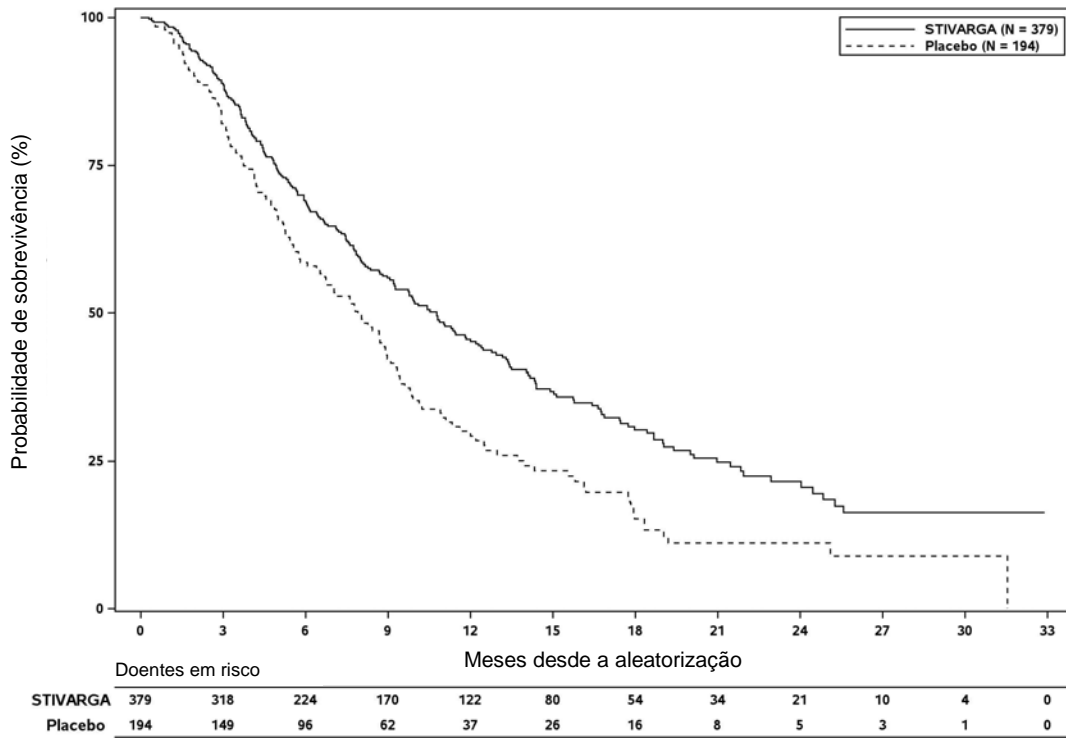
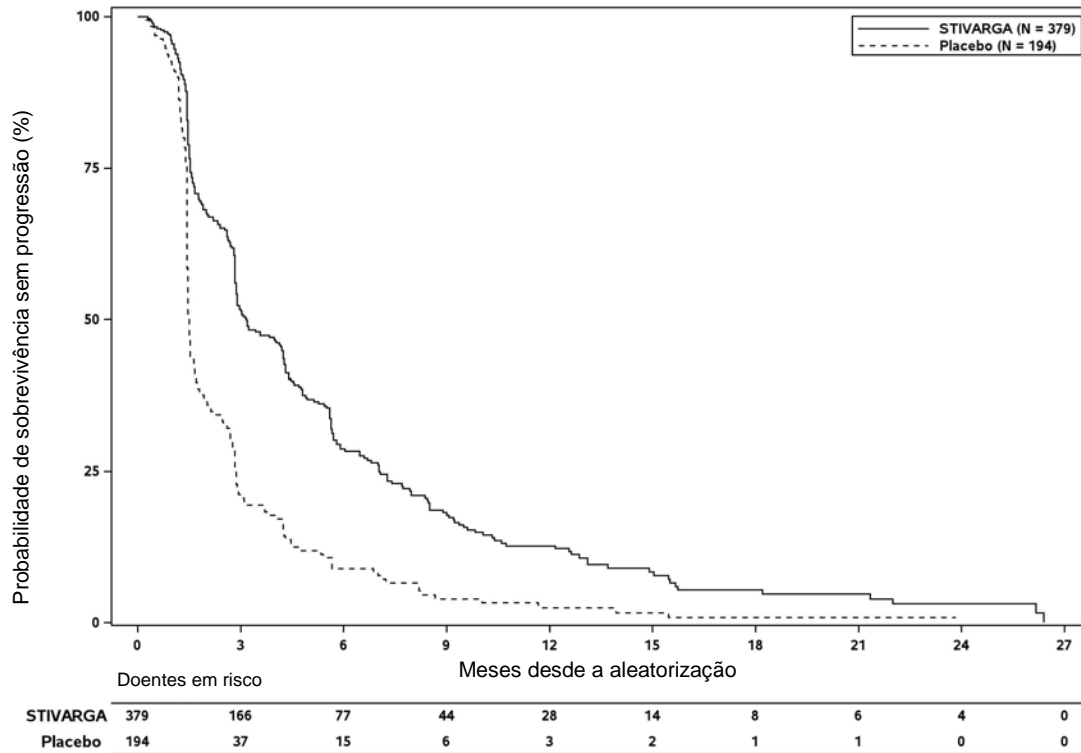


Figure 5: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevivência Sem Progressão (mRECIST)



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Stivarga em todos os sub-grupos da população pediátrica no tratamento do adenocarcinoma do cólon e reto (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Stivarga em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de tumores malignos sólidos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos isentou a obrigação de submeter os resultados dos estudos de Stivarga em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de carcinoma hepatocelular (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O regorafenib atinge médias de picos plasmáticos de cerca de 2,5 mg/l aproximadamente 3 a 4 horas após uma dose oral única de 160 mg de regorafenib administrada em 4 comprimidos, cada contendo 40 mg. Após doses únicas de 60 mg ou 100 mg, a biodisponibilidade relativa média dos comprimidos em comparação com uma solução oral é de 69% e 83%, respetivamente.

As concentrações de regorafenib e dos seus principais metabolitos farmacologicamente ativos (M-2 e M-5) foram mais elevadas após um pequeno almoço de baixo teor em gorduras (ligeiro) em comparação com um pequeno almoço de elevado teor em gorduras ou em jejum. A exposição ao regorafenib aumentou 48% quando administrado com um pequeno almoço de elevado teor em gorduras e 36% quando administrado com um pequeno almoço de baixo teor em gorduras, em comparação com o jejum. A exposição dos metabolitos M-2 (N-óxido) e M-5 (N-óxido e N-desmetil) é superior quando regorafenib é administrado com um pequeno almoço de baixo teor em gorduras em comparação com o jejum e inferior quando administrado com um pequeno almoço com elevado teor de gordura em comparação com o jejum.

Distribuição

Os perfis da concentração plasmática-tempo do regorafenib assim como dos principais metabolitos circulantes apresentaram vários picos durante todo o intervalo de administração de doses de 24 horas, que são atribuídos à circulação enterohepática. *In vitro* regorafenib tem uma ligação elevada (99,5%) às proteínas plasmáticas humanas. *In vitro* a ligação às proteínas de M-2 e M-5 é mais elevada (99,8% e 99,95%, respetivamente) do que a do regorafenib. Os metabolitos M-2 e M-5 são substratos fracos da gp-P. O metabolito M-5 é um substrato BCRP fraco.

Biotransformação

O regorafenib é metabolizado principalmente no fígado por um metabolismo oxidativo mediado pelo CYP3A4, assim como por glucuronidação mediada pela UGT1A9. Foram identificados no plasma dois metabolitos principais e seis metabolitos menos importantes do regorafenib. Os principais metabolitos circulantes do regorafenib no plasma humano são o M-2 (N-óxido) e o M-5 (N-óxido e N-desmetil), que são farmacologicamente ativos e têm concentrações semelhantes às do regorafenib no estado estacionário. O M-2 é posteriormente metabolizado pelo metabolismo oxidativo mediado pelo CYP3A4, assim como por glucuronidação mediada pela UGT1A9.

Os metabolitos principais podem ser reduzidos ou hidrolisados no trato gastrointestinal pela flora microbiana, permitindo a reabsorção da substância ativa não conjugada e dos metabolitos (circulação enterohepática).

Eliminação

Após administração oral, a semivida de eliminação média do regorafenib e do seu metabolito M-2 no plasma varia entre 20 e 30 horas em diferentes estudos. A semivida de eliminação média do metabolito M-5 é de aproximadamente 60 horas (intervalo de 40 a 100 horas).

Aproximadamente 90% da dose radioativa foi recuperada no período de 12 dias após a administração, com cerca de 71% da dose excretada nas fezes (47% do composto de origem, 24% na forma de metabolitos) e cerca de 19% da dose excretada na urina na forma de glucurónidos. A excreção dos glucurónidos diminuiu abaixo de 10% em condições de estado estacionário. O composto de origem detetado nas fezes pode ser resultante da decomposição intestinal dos glucurónidos ou redução do metabolito M-2 (N-óxido) assim como do regorafenib não absorvido.

M-5 pode ser reduzido a M-4 no trato gastrointestinal pela flora microbiana, permitindo a reabsorção do M-4 (circulação enterohepática). M-5 é finalmente excretado via M-4 assim como M-6 (ácido carboxílico) nas fezes.

Linearidade/não linearidade

A exposição sistémica do regorafenib no estado estacionário aumenta proporcionalmente com doses até 60 mg e menos do que proporcionalmente com doses superiores a 60 mg. A acumulação de regorafenib no estado estacionário resulta num aumento das concentrações plasmáticas para aproximadamente 2 vezes, o que é consistente com a semivida de eliminação e a frequência de administração das doses. No estado estacionário, o regorafenib atinge níveis plasmáticos máximos médios de cerca de 3,9 mg/l (8,1 micromolar) após administração oral de 160 mg de regorafenib e a razão entre níveis máximos e níveis mínimos das concentrações plasmáticas médias é inferior a 2. Ambos os metabolitos, M-2 e M-5, apresentam uma acumulação não linear, que pode ser causada pela recirculação enterohepática ou saturação da via UTG1A9. Considerando que as concentrações plasmáticas de M-2 e M-5 após uma dose única de regorafenib são muito menores às do composto de origem, as concentrações plasmáticas no estado estacionário de M-2 e M-5 são comparáveis às do regorafenib.

Compromisso hepático

A exposição do regorafenib e dos seus metabolitos M-2 e M-5 é comparável em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) e em doentes com função hepática normal. Dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) indicam exposição semelhante comparado com doentes com função hepática normal após uma dose única de 100 mg de regorafenib. Não existem dados em doentes com compromisso hepático Child-Pugh C (grave). O regorafenib é eliminado principalmente através do fígado e a exposição pode estar aumentada nesta população de doentes.

Compromisso renal

Dados clínicos disponíveis e modelos farmacocinéticos com base na fisiologia indicam uma exposição semelhante no estado estacionário do regorafenib e dos seus metabolitos M-2 e M-5 em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, em comparação com os doentes com função renal normal. Em doentes com compromisso renal grave, em comparação com doentes com função renal normal, a exposição ao regorafenib foi semelhante, enquanto a exposição a M-2 e M-5 diminuiu cerca de 30% abaixo das condições do estado estacionário, o qual não foi considerado relevante. A farmacocinética do regorafenib não foi estudada em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal. Contudo, os modelos farmacocinéticos com base na fisiologia não preveem qualquer alteração relevante na exposição nestes doentes.

Idosos

A idade não afetou a farmacocinética do regorafenib no intervalo etário estudado (29 - 85 anos).

Sexo

A farmacocinética do regorafenib não é influenciada pelo sexo.

Diferenças étnicas

A exposição do regorafenib observada em diversas populações asiáticas (chinesa, japonesa, coreana) está dentro do mesmo intervalo observado em caucasianos.

Eletrofisiologia cardíaca/prolongamento do intervalo QT

Não se observaram efeitos de prolongamento do QTc após administração de 160 mg de regorafenib no estado estacionário num estudo exclusivo do intervalo QT em doentes oncológicos dos sexos masculino e feminino.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade sistémica

Após administração repetida a ratinhos, ratos e cães, observaram-se efeitos adversos em vários órgãos, principalmente nos rins, fígado, trato digestivo, glândula tiroideia, sistemas linfo-/hematopoiético, sistema endócrino, aparelho reprodutor e pele. Num estudo de toxicidade de dose repetida em ratos foi observado na semana 26, um ligeiro aumento da incidência do espessamento das válvulas aurículo-ventriculares. Este facto pode dever-se à aceleração do processo fisiológico relacionado com a idade. Estes efeitos ocorreram em exposições sistémicas no intervalo de exposição prevista no ser humano ou inferiores a este (com base na comparação da AUC).

As alterações dos dentes e ossos e os efeitos adversos a nível do aparelho reprodutor foram mais pronunciados em animais jovens e em crescimento assim como em ratos jovens e indicam um potencial risco para crianças e adolescentes.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Não foram realizados estudos específicos sobre fertilidade. Contudo, tem de se considerar um potencial do regorafenib para afetar de forma adversa a reprodução em machos e fêmeas com base em alterações morfológicas dos testículos, ovários e útero observadas após administração repetida em ratos e cães em exposições inferiores à exposição prevista no ser humano (com base na comparação da AUC). As alterações observadas foram apenas parcialmente reversíveis.

Demonstrou-se um efeito do regorafenib no desenvolvimento intrauterino em coelhos em exposições inferiores à exposição prevista no ser humano (com base na comparação da AUC). As principais observações consistiram em malformações do sistema urinário, do coração e grandes vasos e do esqueleto.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não houve qualquer indicação de potencial genotóxico do regorafenib quando estudado em ensaios padrão *in vitro* e *in vivo* em ratinhos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial carcinogénico do regorafenib.

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o regorafenib tem potencial para ser persistente, bioacumulável e tóxico para o ambiente e pode representar um risco para as águas de superfície e para o compartimento de sedimento (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

Povidona (K-25)

Sílica coloidal anidra

Revestimento do comprimido

Óxido de ferro vermelho (E172)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Lecitina (derivado da soja)

Macrogol 3350

Álcool polivinílico, parcialmente hidrolisado

Talco

Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Uma vez aberto, o medicamento demonstrou ser estável durante 7 semanas. Depois disso, o medicamento deve ser eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Manter o frasco bem fechado e manter o excicante dentro do frasco.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de PEAD branco opaco fechado com uma tampa de rosca de PP/PP (polipropileno) com vedante incluído e um excicante com peneiras moleculares.

Cada frasco contém 28 comprimidos revestidos por película.

Apresentações

Embalagem de 28 comprimidos revestidos por película.

Embalagem de 84 (3 frascos de 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG

51368 Leverkusen

Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Stivarga 40 mg comprimidos revestidos por película
regorafenib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de regorafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio e lecitina (derivado da soja), ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película
84 (3 x 28) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Manter o excicante no frasco.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/858/001
EU/1/13/858/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

stivarga 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Stivarga 40 mg comprimidos revestidos por película
regorafenib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de regorafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sódio e lecitina (derivado da soja).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Manter o frasco bem fechado. Manter o excicante no frasco.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/858/001
EU/1/13/858/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Stivarga 40 mg comprimidos revestidos por película regorafenib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Stivarga e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Stivarga
3. Como tomar Stivarga
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Stivarga
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Stivarga e para que é utilizado

Stivarga contém a substância ativa regorafenib. É um medicamento utilizado para tratar o cancro que diminui o crescimento e a disseminação das células cancerígenas e interrompe a irrigação sanguínea que mantém o crescimento das células cancerígenas.

Stivarga é utilizado para tratar:

- o cancro do cólon ou reto que se disseminou por outras partes do organismo em doentes aos quais foram administrados outros tratamentos ou que não podem ser tratados com outros medicamentos (quimioterapia à base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR)
- tumores do estroma gastrointestinal (GIST), um tipo de cancro do estômago e intestinos que se disseminou para outras partes do corpo ou não é recetivo a cirurgia, em doentes adultos que foram anteriormente tratados com outros medicamentos anticancerígenos (imatinib e sunitinib)
- cancro do fígado em doentes que foram previamente tratados com outro medicamento anticancro (sorafenib).

Se tiver quaisquer dúvidas sobre como atua Stivarga ou qual a razão porque lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de tomar Stivarga

Não tome Stivarga

- se tem alergia ao regorafenib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Stivarga.

Tome especial cuidado com Stivarga

- **se tem quaisquer problemas de fígado** incluindo a síndrome de Gilbert com sinais de: descoloração amarelada da pele e da parte branca dos olhos, urina escura, confusão e/ou desorientação. O tratamento com Stivarga pode causar um risco mais elevado de problemas do fígado. Antes e durante o tratamento com Stivarga, o seu médico efetuará análises ao sangue para avaliar a função do seu fígado. Não deve ser tratado com Stivarga se a função do seu fígado está gravemente diminuída, uma vez que não existem dados sobre a utilização de Stivarga em doentes com a função do fígado gravemente diminuída.
- **se tiver uma infecção** com sinais tais como febre elevada, tosse grave com ou sem aumento da produção de muco (expectoração), dor de garganta grave, falta de ar, ardor/dor ao urinar, descarga vaginal incomum ou irritação, vermelhidão, inchaço e/ou dor em qualquer parte do corpo. O seu médico pode parar temporariamente o tratamento.
- **se teve ou tem quaisquer problemas de hemorragias** e se está a tomar varfarina, fenprocumom ou outro medicamento que torna o sangue mais fluido para impedir a formação de coágulos. O tratamento com Stivarga pode causar um risco mais elevado de hemorragia. Antes de começar a tomar Stivarga o seu médico pode decidir fazer análises ao sangue. Stivarga pode causar hemorragias graves no aparelho digestivo tais como estômago, garganta, reto ou intestino, pulmões, rins, boca, vagina e/ou cérebro. Consulte imediatamente um médico, se tiver os seguintes sintomas: perda de sangue nas fezes ou fezes negras, perda de sangue na urina, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- **se tem dores de estômago intensas e problemas de intestinos** (perfuração ou fístula gastrointestinal), o seu médico pode decidir interromper o tratamento com Stivarga. Consulte imediatamente um médico, se tiver os seguintes sintomas: dor do estômago intensa ou dor no estômago que não desaparece, vómitos com sangue, fezes vermelhas ou pretas.
- **se tiver uma dor no peito ou quaisquer problemas de coração.** Antes de começar a tomar Stivarga e durante o tratamento o seu médico verificará como está a funcionar o seu coração. Consulte imediatamente um médico se tiver os seguintes sintomas, uma vez que podem ser sinais de ataque cardíaco ou diminuição do fluxo de sangue no coração: desconforto ou dor no peito que se pode espalhar do peito para os seus ombros, braços, costas, pescoço, dentes, maxilares ou estômago, e pode aparecer e desaparecer; falta de ar, transpiração súbita com pele fria, pele pegajosa, sensação de tonturas ou desmaio.
- **se tiver dores de cabeça intensas e persistentes, perturbações visuais, convulsões ou alteração do estado mental** (tais como confusão, perda de memória ou perda de orientação) contacte imediatamente o seu médico.
- **se tem a tensão arterial elevada** Stivarga pode aumentar a sua tensão arterial. O seu médico controlará a sua tensão arterial antes e durante o tratamento e pode dar-lhe um medicamento para tratar a tensão arterial elevada.

- **se tiver sido submetido recentemente ou vai ser submetido a uma intervenção cirúrgica** Stivarga pode afetar a maneira como as suas feridas cicatrizam e o tratamento poderá ter de ser interrompido até a sua ferida cicatrizar.
- **se tiver problemas de pele** Stivarga pode causar vermelhidão, dor, inchaço ou bolhas nas palmas das suas mãos ou nas plantas dos seus pés. Se detetar quaisquer alterações contacte o seu médico. Para tratar os seus sintomas, o seu médico pode recomendar a utilização de cremes e/ou o uso de palmilhas e luvas. Se tiver este efeito secundário, o seu médico pode alterar a sua dose ou parar o seu tratamento até a sua situação melhorar.

Antes de utilizar Stivarga, **informe o seu médico no caso de qualquer uma destas situações se aplicar a si**. Pode necessitar de tratamento para elas e podem ser feitos outros testes (ver também a secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).

Crianças e adolescentes

Não existe uma utilização relevante do Stivarga nas crianças e adolescentes na indicação do cancro do cólon ou reto que se tenha espalhado para outras partes do corpo.

A segurança e eficácia de Stivarga em crianças e adolescentes na indicação de tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Não existe utilização relevante de Stivarga em crianças e adolescentes na indicação cancro hepático.

Outros medicamentos e Stivarga

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou mesmo medicamentos de venda livre, como vitaminas, suplementos alimentares ou medicamentos à base de plantas. Alguns medicamentos podem afetar o modo como Stivarga atua ou Stivarga pode afetar o modo como atuam outros medicamentos e causar efeitos secundários graves.

Informe o seu médico, em especial, se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- alguns medicamentos para tratar infeções fúngicas (ex.: cetoconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol)
- alguns medicamentos para tratar a dor (ex.: ácido mefenâmico, diflunisal e ácido niflúmico)
- alguns medicamentos para tratar as infeções bacterianas (ex.: rifampicina, claritromicina, telitromicina)
- medicamentos utilizados habitualmente para tratar epilepsia (convulsões) (ex.: fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital)
- metotrexato, um medicamento utilizado habitualmente para tratar o cancro
- rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina, medicamentos habitualmente utilizados para tratar o colesterol elevado
- varfarina ou fenprocumon, medicamentos utilizados habitualmente para tornar o sangue mais fluido
- Hipericão (medicamento também obtido sem prescrição), um tratamento à base de plantas para a depressão.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Tomar Stivarga com alimentos e bebidas

Evite beber sumo de toranja enquanto toma Stivarga. Pode afetar a forma como Stivarga atua.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Consulte o seu médico se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, uma vez que Stivarga não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que claramente necessário. O seu médico discutirá consigo os potenciais riscos de tomar Stivarga durante a gravidez.

Evite engravidar enquanto toma Stivarga uma vez que este medicamento pode causar lesões no feto.

As mulheres com potencial para engravidar e os homens devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos oito semanas após terminar o tratamento.

Não deve amamentar o seu bebé durante o tratamento com Stivarga, uma vez que este medicamento pode interferir com o crescimento e desenvolvimento do seu bebé. **Informe o seu médico se está a amamentar ou planeia amamentar.**

Stivarga pode diminuir a fertilidade nos homens e nas mulheres. Consulte o seu médico antes de tomar Stivarga.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Desconhece-se se Stivarga altera a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se tiver sintomas relacionados com o tratamento que afetem a sua capacidade de concentração ou de reagir, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Informação importante sobre alguns excipientes de Stivarga

Este medicamento contém 2,427 mmol (ou 55,8 mg) de **sódio** por dose diária (4 comprimidos). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Este medicamento contém 1,68 mg de **lecitina** (derivado da soja) por dose diária (4 comprimidos).

3. Como tomar Stivarga

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose diária recomendada em adultos é de 4 comprimidos de 40 mg de Stivarga (160 mg de regorafenib). O seu médico pode alterar a sua dose. Tome a dose de Stivarga que o seu médico lhe receitou.

Geralmente, o seu médico dir-lhe-á para tomar Stivarga durante 3 semanas e, depois, interrompê-lo-á durante 1 semana. Este constitui 1 ciclo de tratamento.

Tome Stivarga à mesma hora todos os dias após uma refeição ligeira (com poucas gorduras). Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água após uma refeição ligeira contendo menos de 30% de gordura. Um exemplo de uma refeição ligeira (baixa em gordura) incluirá 1 porção de cereais (cerca de 30 g), 1 copo de leite desnatado, 1 fatia de tosta com fiambre, 1 copo de sumo de maçã, e 1 chávena de café ou chá (520 calorias, 2 g de gordura). Não deve tomar Stivarga juntamente com sumo de toranja (ver também secção “Tomar Stivarga com alimentos e bebidas”).

No caso de vômitos após a administração do regorafenib, não deve tomar comprimidos adicionais e deve informar o seu médico.

O seu médico pode necessitar de diminuir a sua dose ou pode decidir interromper ou descontinuar permanentemente o tratamento, se necessário. Normalmente tomará Stivarga enquanto estiver a ter benefícios e não sofrer efeitos secundários inaceitáveis.

Não são necessários ajustes da dose se tiver uma alteração ligeira da função do seu fígado. Se tiver uma função do fígado moderada ou fraca, enquanto é tratado com Stivarga, o seu médico deverá vigiá-lo regularmente. Se a função do fígado está gravemente diminuída, não deve ser tratado com Stivarga uma vez que não existem dados sobre a utilização de Stivarga em doentes com a função do fígado gravemente diminuída.

Não são necessários ajustes da dose se tiver uma alteração ligeira, moderada ou grave da função dos seus rins.

Se tomar mais Stivarga do que deveria

Informe imediatamente o seu médico se tiver tomado mais do que a dose receitada. Pode necessitar de atenção médica e o seu médico pode dizer-lhe para parar de tomar Stivarga.

A toma de demasiado Stivarga pode fazer com que alguns efeitos secundários sejam mais prováveis ou mais graves, especialmente:

- reações da pele (erupção na pele, bolhas, vermelhidão, dor, inchaço, comichão ou descamação da pele)
- alterações da voz ou rouquidão (*disfonia*)
- trânsito intestinal frequente ou fezes líquidas (*diarreia*)
- feridas na boca (*inflamação das mucosas*)
- boca seca
- diminuição do apetite
- tensão arterial elevada (*hipertensão*)
- cansaço excessivo (*fadiga*).

Caso se tenha esquecido de tomar Stivarga

No caso de se ter esquecido de uma dose, tome-a assim que se lembrar nesse dia. Não tome uma dose a dobrar de Stivarga no mesmo dia para compensar uma dose que se esqueceu do dia anterior. Informe o seu médico sobre todas as doses que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Este medicamento também pode afetar os resultados de algumas análises ao sangue.

Os efeitos secundários mais graves, nos quais se observou um desfecho fatal são:

- problemas graves do fígado, hemorragia, perfuração gastrointestinal e infeções.

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer dos seguintes sintomas:

Problemas de fígado:

O tratamento com Stivarga pode causar um risco mais elevado de problemas graves do fígado.

Consulte imediatamente um médico se tiver os seguintes sintomas:

- amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos
- urina escura
- confusão e/ou desorientação.

Estes podem ser sinais de lesão grave do fígado.

Hemorragia:

Stivarga pode causar hemorragia grave no sistema digestivo tais como, no estômago, garganta, reto ou intestino, ou nos pulmões, rins, boca, vagina e/ou cérebro. Consulte imediatamente um médico se tiver os seguintes sintomas:

- sangue nas fezes ou fezes pretas
- sangue na urina
- dor de estômago
- tosse/vômitos com sangue.

Estes podem ser sinais de hemorragia.

Problemas graves do estômago e intestinos (perfuração gastrointestinal ou fístula):

Consulte imediatamente o seu médico, se tiver os seguintes sintomas:

- dores de estômago (abdominal) intensas ou dor de estômago que não desaparece
- vômitos com sangue
- fezes vermelhas ou pretas.

Estes podem ser sinais de problemas graves do estômago ou intestinos.

Infecção

O tratamento com Stivarga pode resultar num risco aumentado de infecções, especialmente do trato urinário, nariz, garganta e pulmões. O tratamento com Stivarga pode também resultar num risco aumentado de infecções fúngicas da membrana mucosa, pele ou corpo. Procure de imediato ajuda médica se apresentar os seguintes sintomas:

- febre elevada
- tosse grave com ou sem um aumento da produção de muco (expectoração)
- dor de garganta grave
- falta de ar
- ardor/dor ao urinar
- descarga vaginal incomum ou irritação
- vermelhidão, inchaço e/ou dor em qualquer parte do corpo.

Estes podem ser sinais de uma infecção.

Outros efeitos secundários com Stivarga indicados pela frequência:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 utilizadores):

- diminuição do número de plaquetas do sangue caracterizada pela fácil formação de nódos negros ou hemorragias (*trombocitopenia*)
- diminuição do número dos glóbulos vermelhos (*anemia*)
- diminuição do apetite e da ingestão de alimentos
- tensão arterial elevada (*hipertensão*)
- alterações da voz ou rouquidão (*disfonia*)
- trânsito intestinal frequente ou fezes líquidas (*diarreia*)
- dor na boca ou boca seca, dor na língua, feridas na boca (*estomatite e/ou inflamação das mucosas*)
- enjojo (*náuseas*)
- vômitos
- níveis elevados de bilirrubina no sangue, uma substância produzida pelo fígado (*hiperbilirrubinemia*)
- alterações das enzimas produzidas pelo fígado, que podem indicar que qualquer coisa não está bem com o seu fígado (*aumento das transaminases*)
- vermelhidão, dor, bolhas e inchaço das palmas das mãos ou plantas do pés (*reação cutânea mão-pé*)
- erupção na pele
- fraqueza, falta de força e energia, cansaço excessivo e sonolência invulgar (*astenia/fadiga*)

- dor
- febre
- perda de peso.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 utilizadores):

- diminuição do número de glóbulos brancos (*leucopenia*)
- diminuição da atividade da glândula tiroideia (*hipotireoidismo*)
- níveis baixos de potássio, fosfato, cálcio, sódio ou magnésio no sangue (*hipocaliemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia*)
- nível elevado de ácido úrico no sangue (*hiperuricemia*)
- perda de fluídos corporais (*desidratação*)
- dores de cabeça
- tremores
- alterações do paladar
- boca seca
- azia (*refluxo gastroesofágico*)
- infeção ou irritação do estômago e intestinos (*gastroenterite*)
- perda de cabelo (*alopecia*)
- pele seca
- erupção cutânea com descamação da pele (*erupção cutânea esfoliativa*)
- contracção súbita, involuntária de um músculo (*espasmo muscular*)
- proteínas na urina (*proteinúria*)
- níveis elevados de algumas enzimas envolvidas na digestão (*aumento da amilase e da lipase*)
- estado anormal da coagulação do sangue (*Razão Normalizada Internacional anormal*).

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 utilizadores):

- sinais/sintomas de uma reação alérgica que podem incluir erupção cutânea grave generalizada, sensação de doença, febre, falta de ar, icterícia, alterações nas substâncias produzidas pelo fígado (*reação de hipersensibilidade*)
- ataque cardíaco, dor no peito (*enfarte e isquemia do miocárdio*)
- tensão arterial gravemente elevada causando dores de cabeça, confusão, visão turva, náuseas, vômitos e convulsões (*crise hipertensiva*)
- inflamação do pâncreas caracterizada por dor na área do estomago, náuseas, vômitos e febre (*pancreatite*)
- alterações da unha (alterações da unha como estrias e/ou unhas que se partem)
- erupções múltiplas da pele (*eritema multiforme*).

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1000 utilizadores):

- certos tipos de cancro da pele (*queratoacantoma / carcinoma de células escamosas da pele*)
- dores de cabeça, confusão, convulsões e perda de visão associadas ou não a tensão arterial elevada (*síndrome de encefalopatia posterior reversível ou SEPR*)
- reações graves da pele e/ou membranas mucosas que podem incluir bolhas dolorosas e febre, incluindo descolamento extenso da pele (*síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica*).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Stivarga

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo, do frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Manter o frasco bem fechado e manter o excicante dentro do frasco. O excicante é uma material de absorção da humidade num pequeno recipiente para proteger os comprimidos da humidade.

Uma vez aberto o frasco, o medicamento deve ser eliminado após 7 semanas.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Stivarga

- A substância **ativa** é o regorafenib. Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de regorafenib.
- Os **outros** componentes são: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, povidona (K-25) e sílica coloidal anidra, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), lecitina (derivado da soja), macrogol 3350, álcool polivinílico (parcialmente hidrolisado), talco e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspeto de Stivarga e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de 40 mg de Stivarga são cor-de-rosa claro e ovais, com a marcação “BAYER” num lado e “40” no outro lado.

Cada frasco contém 28 comprimidos revestidos por película.

Stivarga 40 mg comprimidos estão disponíveis em embalagens contendo 1 frasco de 28 comprimidos e uma embalagem contendo 3 frascos, cada contendo 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemanha

Fabricante

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél: +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.:+36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0) 118 206 3000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.