ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Stivarga 40 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de regorafenib.

Excipientes con efecto conocido
Cada dosis diaria de 160 mg contiene 2,427 mmol (o 55,8 mg) de sodio (ver sección 4.4).
Cada dosis diaria de 160 mg contiene 1,68 mg de lecitina (derivada de la soja) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa claro y forma oval, de 16 mm de largo y 7 mm de ancho, marcados con "BAYER" en una cara y "40" en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Stivarga está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con:

- cáncer colorrectal (CCR) metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR (ver sección 5.1).

- tumores del estroma gastrointestinal (gastrointestinal stromal tumors, GIST) irresecables o metastásicos que progresaron durante el tratamiento previo con imatinib y sunitinib o son intolerantes al mismo.

- carcinoma hepatocelular (CHC) que hayan sido previamente tratados con sorafenib.

4.2 Posología y forma de administración

Stivarga debe ser prescrito por médicos con experiencia en la administración de terapias anticancerosas.

Posología
La dosis recomendada de regorafenib es 160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.
En caso de omisión de una dosis, el paciente debe tomarla ese mismo día en cuanto se acuerde. El paciente no debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada. En caso de vómitos tras la administración de regorafenib, el paciente no debe tomar comprimidos adicionales.

El tratamiento debe continuar mientras se observen beneficios o hasta la aparición de toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

Los pacientes con estado funcional (PS) 2 o mayor se excluyeron de los estudios clínicos. Se dispone de datos limitados en pacientes con PS ≥ 2.

Ajustes de la posología
Puede ser necesario realizar interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad de cada paciente. Las modificaciones de dosis se deben efectuar en escalones de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria mínima recomendada es 80 mg. La dosis diaria máxima es 160 mg.

En la Tabla 1 se indican las modificaciones de la dosis y las medidas recomendadas que es preciso adoptar en caso de reacción cutánea mano-pie (HFSR, por sus siglas en inglés)/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Tabla 1: Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas para la HFSR

Grado de toxicidad cutánea	**Aparición**	**Medidas y modificaciones de las dosis recomendadas**
Grado 1	Cualquiera	Mantener la dosis e instaurar inmediatamente medidas de soporte para el alivio de los síntomas.
Grado 2	1ª aparición	Reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) e instaurar inmediatamente medidas de soporte. Si no se produce mejoría a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Se permite un escalado de la dosis según criterio médico.
	Ausencia de mejoría en un plazo de 7 días o 2ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite un escalado de la dosis según criterio médico.
	3ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite un escalado de la dosis según criterio médico.
	4ª aparición	Suspender permanentemente el tratamiento con Stivarga.
Grado 3	1ª aparición	Instaurar inmediatamente medidas de soporte. Interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido). Se permite un escalado de la dosis según criterio médico.
	2ª aparición	Instaurar inmediatamente medidas de soporte. Interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido).
	3ª aparición	Suspender permanentemente el tratamiento con Stivarga.

En la Tabla 2 se indican las medidas y modificaciones de las dosis recomendadas en caso de empeoramiento de las pruebas de la función hepática que se consideran relacionadas con el tratamiento con Stivarga (ver también sección 4.4).

Tabla 2: Medidas y modificaciones de las dosis recomendadas en caso de anomalías en las pruebas de la función hepática relacionadas con el medicamento

Elevaciones observadas de ALT y/o AST	**Aparición**	**Medidas y modificaciones de las dosis recomendadas**
≤5 veces el límite superior de la normalidad (ULN) (máximo grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento con Stivarga. Monitorizar la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas retornen a < 3 veces el ULN (grado 1) o al nivel basal.
>5 veces el ULN ≤20 veces el ULN (grado 3)	1ª aparición	Interrumpir el tratamiento con Stivarga. Monitorizar las transaminasas semanalmente hasta que retornen a < 3 veces el ULN o al nivel basal. Reinicio: Si el beneficio potencial supera al riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento con Stivarga, reducir la dosis en 40 mg (un comprimido) y monitorizar la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
	Reaparición	Suspender de forma permanente el tratamiento con Stivarga.
>20 veces el ULN (grado 4)	Cualquier aparición	Suspender de forma permanente el tratamiento con Stivarga.
>3 veces el ULN (grado 2 o mayor) con bilirrubina concurrente >2 veces el ULN	Cualquier aparición	Suspender de forma permanente el tratamiento con Stivarga. Monitorizar la función hepática semanalmente hasta la resolución o el retorno al nivel basal. Excepción: los pacientes con síndrome de Gilbert que presenten una elevación de las transaminasas deben tratarse según las recomendaciones previamente indicadas para la respectiva elevación observada de ALT y/o AST.

Insuficiencia hepática
Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.
En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y los pacientes con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que se dispone de escasos datos para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), no es posible proporcionar una recomendación posológica. Se recomienda efectuar una estrecha monitorización de la seguridad global en estos pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

No se recomienda el uso de Stivarga en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), dado que Stivarga no se ha estudiado en esta población.

Insuficiencia renal
Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave comparada con pacientes con una función renal normal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver también la sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada
En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (de edad igual o superior a 65 años) y los de edades más jóvenes (ver también la sección 5.2).

Sexo
En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición, seguridad o eficacia entre los hombres y las mujeres. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo (ver también la sección 5.2).

Diferencias étnicas
En los estudios clínicos, no se observaron diferencias importantes en cuanto a exposición o eficacia entre los pacientes de distintos grupos étnicos. Se observó una incidencia más alta de reacción cutánea mano-pie (HFSR)/síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, anomalías graves en las pruebas de función hepática y disfunción hepática en los pacientes asiáticos (en especial los japoneses) tratados con Stivarga comparado con los caucásicos. Los pacientes asiáticos tratados con Stivarga en los estudios clínicos eran principalmente de asia oriental (~ 90%). Se dispone de datos limitados sobre regorafenib en la población de pacientes de raza negra.
No es necesario ajustar la dosis en función de la etnia (ver sección 5.2).

Población pediátrica
El uso de Stivarga en la población pediátrica para la indicación de cáncer colorrectal mestastásico no es relevante.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de regorafenib en pacientes menores de 18 años para la indicación de tumores del estroma gastrointestinal (GIST). No se dispone de datos.
El uso de Stivarga en la población pediátrica para la indicación de carcinoma hepatocelular no es relevante.

Forma de administración
Stivarga es para uso por vía oral.

Stivarga se debe tomar todos los días a la misma hora. Los comprimidos se deben tomar enteros con agua después de una comida ligera con un contenido menor del 30% en grasa. Un ejemplo de comida ligera (baja en grasa) incluiría 1 porción de cereales (alrededor de 30 g), 1 vaso de leche descremada, 1 tostada con mermelada, 1 vaso de zumo de manzana y 1 taza de café o té (520 calorías, 2 g de grasa).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos hepáticos
Se han observado con frecuencia anomalías en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST] y bilirrubina) en los pacientes tratados con Stivarga. Se han notificado anomalías graves en las pruebas de la función hepática (de grado 3 a 4) y disfunción hepática con manifestaciones clínicas (incluidos casos con desenlace mortal) en un pequeño porcentaje de pacientes (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, se observó una incidencia más alta de anomalías graves en las pruebas de función hepática y disfunción hepática en los pacientes asiáticos (en especial los japoneses) tratados con Stivarga comparado con los caucásicos (ver sección 4.2).

Se recomienda realizar pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes del inicio del tratamiento con Stivarga y mantener bajo una estrecha monitorización (al menos cada dos semanas)

durante los 2 primeros meses de tratamiento. A partir de entonces, la monitorización debe proseguir con una periodicidad al menos mensual y cuando esté clínicamente indicado.

Regorafenib es un inhibidor de la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 (ver sección 4.5). En los pacientes con síndrome de Gilbert se puede producir una hiperbilirrubinemia (no conjugada) indirecta de grado leve.

En los pacientes en los que se observe un empeoramiento de las pruebas de función hepática que se considere relacionado con el tratamiento con Stivarga (es decir, en los que no existe una causa alternativa evidente, como colestasis poshepática o progresión de la enfermedad), se deben seguir las recomendaciones en cuanto a modificación de la dosis y monitorización indicadas en la Tabla 2 (ver sección 4.2).

Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática.
Se recomienda efectuar una estrecha monitorización de la seguridad global en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver también las secciones 4.2 y 5.2). No se recomienda el uso de Stivarga en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), dado que Stivarga no se ha estudiado en esta población y la exposición podría estar aumentada en estos pacientes.

Infecciones
Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de acontecimientos infecciosos, algunos de ellos con desenlace mortal (ver sección 4.8).
En caso de empeoramiento de los acontecimientos infecciosos, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Stivarga.

Hemorragia
Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales (ver sección 4.8). Se deben monitorizar los recuentos sanguíneos y los parámetros de la coagulación en los pacientes con enfermedades que les predispongan a sufrir hemorragias y en los tratados con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina y fenprocumón) u otros medicamentos concomitantes que aumenten el riesgo de hemorragias. Antes de empezar el tratamiento con Stivarga, en pacientes con cirrosis hepática se debe descartar la presencia de varices esofágicas y en el caso de haberlas, tratarlas con el tratamiento estándar. En caso de hemorragia grave que precise intervención médica urgente, se debe plantear la suspensión permanente del tratamiento con Stivarga.

Perforación gastrointestinal y fístulas
Se han notificado casos de perforación gastrointestinal (incluidos casos con desenlace mortal) y fístulas en pacientes tratados con Stivarga (ver sección 4.8). Se sabe también que estos acontecimientos son complicaciones frecuentes, relacionadas con la enfermedad, en los pacientes con enfermedades malignas intraabdominales. Se recomienda la suspensión del tratamiento con Stivarga en los pacientes que presenten perforación gastrointestinal o fístulas.

Isquemia cardiaca e infarto
Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de isquemia e infarto de miocardio (ver sección 4.8). Los pacientes con angina inestable o angina de nueva aparición (en los 3 meses previos al inicio del tratamiento con Stivarga), infarto de miocardio reciente (en los 6 meses previos al inicio del tratamiento con Stivarga) y con insuficiencia cardiaca grado 2 o mayor de la New York Heart Association (NYHA) se excluyeron de los estudios clínicos.

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica se deben monitorizar en busca de signos y síntomas clínicos de isquemia miocárdica. En los pacientes que presenten isquemia cardiaca y/o infarto, se recomienda la interrupción del tratamiento con Stivarga hasta la resolución. La decisión de reiniciar el tratamiento con Stivarga se debe basar en una cuidadosa evaluación de los beneficios y

riesgos potenciales para cada paciente en concreto. Stivarga se debe suspender de manera permanente si no se produce una resolución.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)
Se han notificado casos de PRES en relación con el tratamiento con Stivarga (ver sección 4.8). Entre los signos y síntomas se encuentran convulsiones, cefalea, alteración del estado mental, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico del PRES requiere confirmación mediante pruebas de imagen cerebrales. En los pacientes que presenten un PRES, se recomienda la suspensión del tratamiento con Stivarga, además del control de la hipertensión y el tratamiento médico de soporte para el resto de los síntomas.

Hipertensión arterial
Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de hipertensión arterial (ver sección 4.8). Se debe realizarse un control de la presión arterial antes del inicio del tratamiento con Stivarga. Se recomienda monitorizar la presión arterial y tratar la hipertensión de acuerdo a la práctica médica estándar. En los casos de hipertensión grave o persistente a pesar del tratamiento médico adecuado, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento y/o reducir su dosis según criterio médico (ver sección 4.2). Stivarga se debe suspender en caso de crisis hipertensiva.

Complicaciones en la cicatrización de heridas
Dado que los medicamentos con propiedades antiangiogénicas pueden suprimir o alterar el proceso de curación de heridas, se recomienda interrumpir temporalmente el tratamiento con Stivarga como medida de precaución en los pacientes que se vayan a someter a procedimientos quirúrgicos mayores. La decisión de reanudar el tratamiento con Stivarga tras estas intervenciones se debe basar en el criterio clínico sobre la adecuada cicatrización de las heridas.

Toxicidad dermatológica
La reacción cutánea mano-pie (HFSR) o síndrome de eritrodisestesia palmoplantar y la erupción son las reacciones adversas dermatológicas más frecuentemente observadas con Stivarga (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, se observó una incidencia más alta de HFSR en los pacientes asiáticos (en especial los japoneses) tratados con Stivarga comparado con los caucásicos (ver sección 4.2). Entre las medidas para la prevención del HFSR se encuentran el control de las callosidades y el uso de guantes y almohadillas en los zapatos para evitar el estrés sobre palmas y plantas. El tratamiento del HFSR puede incluir el uso de cremas queratolíticas (p. ej., cremas con urea, ácido salicílico o alfahidroxiácidos aplicadas con moderación, solamente en las zonas afectadas) y cremas hidratantes (aplicadas de forma generosa) para el alivio de los síntomas. Se debe plantear una reducción de la dosis y/o una interrupción temporal del tratamiento con Stivarga o, en los casos graves o persistentes, la suspensión permanente del mismo (ver sección 4.2).

Anomalías de las pruebas metabólicas y bioquímicas de laboratorio
Stivarga se ha asociado a un incremento de la incidencia de anomalías electrolíticas (incluidas hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipopotasemia) y metabólicas (incluidos niveles aumentados de la hormona estimulante del tiroides, la lipasa y la amilasa). Estas anomalías son generalmente de intensidad leve a moderada, no se asocian con manifestaciones clínicas y no suelen precisar interrupciones ni reducciones de la dosis. Se recomienda monitorizar los parámetros bioquímicos y metabólicos durante el tratamiento con Stivarga e instaurar la terapia sustitutiva adecuada de acuerdo con las prácticas clínicas estándar, si es necesario. Se debe plantear una interrupción o reducción de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento con Stivarga en caso de anomalías significativas persistentes o recurrentes (ver sección 4.2).

Información importante sobre algunos de los componentes
Este medicamento contiene 55,8 mg de sodio por dosis diaria de 160 mg, equivalentes al 3% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Cada dosis diaria de 160 mg contiene 1,68 mg de lecitina (derivada de la soja).

Precauciones específicas de enfermedad – Carcinoma hepatocelular (CHC)
En el estudio pivotal de fase III controlado con placebo, los pacientes recibieron terapia previa con sorafenib. Se dispone de escasos datos de pacientes que suspendieron el tratamiento con sorafenib debido a toxicidad relacionada con sorafenib, o que únicamente toleraron una dosis baja de sorafenib (< 400 mg diarios). La tolerabilidad de Stivarga en estos pacientes no ha sido establecida.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de CYP3A4 y UGT1A9/inductores de CYP3A4
Los datos *in vitro* indican que regorafenib es metabolizado a través del citocromo CYP3A4 y la uridindifosfato glucuronosil transferasa UGT1A9.

La administración de ketoconazol (400 mg durante 18 días), un potente inhibidor de CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 5) dio lugar a un aumento de la exposición media (AUC) a regorafenib de aproximadamente el 33% y a una disminución de la exposición media a los metabolitos activos, M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetilo), de alrededor del 90%. Se recomienda evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, claritromicina, zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina y voriconazol), ya que no se ha estudiado su influencia sobre la exposición a regorafenib y sus metabolitos en el estado estacionario.

Sedebe evitar la administración concomitante de un inhibidor potente de UGT1A9 (por ejemplo, ácido mefenámico, diflunisal y ácido niflúmico) durante el tratamiento con regorafenib, ya que no se ha estudiado su influencia sobre la exposición a regorafenib y sus metabolitos en el estado estacionario.

La administración de rifampicina (600 mg durante 9 días), un potente inductor de CYP3A4, con una dosis única de regorafenib (160 mg el día 7) dio lugar a una reducción de la AUC de regorafenib de, aproximadamente, el 50% y a un aumento de tres a cuatro veces en la exposición media al metabolito activo M-5, pero no provocó cambios en la exposición al metabolito activo M-2. Es posible que otros inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan) también puedan aumentar el metabolismo de regorafenib. Se debe evitar el uso de inductores potentes de CYP3A4 o plantearse la selección de un medicamento concomitante alternativo sin capacidad o con una capacidad mínima de inducción de CYP3A4.

Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9
Los datos *in vitro* indican que regorafenib y su metabolito activo M-2 inhiben la glucuronidación mediada por UGT1A1 y UGT1A9, mientras que M-5 sólo inhibe UGT1A1, en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en el estado estacionario. La administración de regorafenib con un intervalo de 5 días de descanso antes de la administración de irinotecán generó un aumento de, aproximadamente, el 44% en la AUC de SN-38, un sustrato de UGT1A1 y un metabolito activo del irinotecán. También se observó un incremento de la AUC de irinotecán de alrededor del 28%. Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar la exposición sistémica a los sustratos de UGT1A1 y UGT1A9.

Sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y la glicoproteína P
La administración de regorafenib (160 mg durante 14 días) previa a la administración de una dosis única de rosuvastatina (5 mg), en un sustrato BCRP, resultó en un aumento de 3,8 veces la exposición media (AUC) de rosuvastatina y en un aumento de 4,6 veces la Cmax.

Esto indica que la administración concomitante de regorafenib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, se recomienda monitorizar de cerca a los pacientes en busca de signos y síntomas de un aumento de la exposición a los sustratos de la BCRP.

Los datos clínicos indican que regorafenib no tiene efecto en la farmacocinética de la digoxina por lo tanto, puede ser administrado de forma concomitante con sustratos de la glicoproteína P, como digoxina, sin una interacción clínicamente significativa.

Inhibidores de la glicoproteína P y la BCRP/inductores de la glicoproteína P y la BCRP
Los estudios *in vitro* indican que los metabolitos activos M-2 y M-5 son sustratos de la glicoproteína P y la BCRP. Los inhibidores e inductores de la BCRP y la glicoproteína P pueden interferir con la exposición a M-2 y M-5. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos (ver también sección 5.2).

Sustratos selectivos de isoformas del CYP
Los datos *in vitro* indican que regorafenib es un inhibidor competitivo de los citocromos CYP2C8 (valor K_i de 0,6 micromolar), CYP2C9 (valor K_i de 4,7 micromolar) y CYP2B6 (valor K_i de 5,2 micromolar) en concentraciones que se alcanzan *in vivo* en el estado estacionario (concentración plasmática máxima de 8,1 micromolar). La potencia inhibitoria *in vitro* frente a CYP3A4 (valor K_i de 11,1 micromolar) y CYP2C19 (valor K_i de 16,4 micromolar) fue menos pronunciada.

Se realizó un estudio clínico de sustratos sonda para evaluar el efecto de 14 días de administración de 160 mg de regorafenib sobre la farmacocinética de los sustratos sonda de CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP3A4 (midazolam).

Los datos farmacocinéticos indican que regorafenib se puede administrar de forma concomitante con sustratos de CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19 sin interacciones medicamentosas clínicamente significativas (ver también la sección 4.4).

Antibióticos
La curva concentración-tiempo indica que regorafenib y sus metabolitos pueden pasar a la circulación enterohepática (ver sección 5.2). La administración concomitante con neomicina, un agente antimicrobiano que se absorbe poco, usado para erradicar la microflora gastrointestinal (que puede interferir con la circulación enterohepática de regorafenib) no tuvo ningún efecto en la exposición al mismo, pero se dió una disminución de, aproximadamente, el 80% en la exposición de los metabolitos activos M-2 y M-5 que mostró una actividad farmacológica *in vivo* e *in vitro* comparable a regorafenib. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción con neomicina, pero es posible que dé lugar a una disminución de la eficacia de regorafenib. No se han estudiado las interacciones farmacocinéticas de otros antibióticos.

Agentes secuestradores de sales biliares
Regorafenib, M-2 y M-5 son propensos a someterse a la circulación enterohepática (ver sección 5.2). Los agentes secuestradores de sales biliares como colestiramina y colestagel pueden interactuar con regorafenib mediante la formación de complejos insolubles que podrían afectar la absorción (o la reabsorción), lo que resultaría en la exposición potencialmente disminuida. La importancia clínica de estas interacciones potenciales es desconocida, pero podría resultar en una disminución de la eficacia de regorafenib.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres
Se debe informar a las mujeres en edad fértil que regorafenib puede causar daño fetal.
Las mujeres en edad fértil y los hombres se deben asegurar de utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 8 semanas tras finalizar el tratamiento.

Embarazo
No hay datos relativos al uso de regorafenib en mujeres embarazadas.

Debido a su mecanismo de acción, se sospecha que puede causar daño fetal si se administra durante el embarazo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).
No se debe utilizar Stivarga durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y tras una cuidadosa evaluación de los beneficios para la madre y los riesgos para el feto.

Lactancia
Se desconoce si regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche materna.
En ratas, regorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en el lactante. Regorafenib podría alterar el crecimiento y desarrollo del lactante (ver sección 5.3).
Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Stivarga.

Fertilidad
No hay datos relativos al efecto de Stivarga sobre la fertilidad humana. Los resultados de los estudios realizados en animales indican que regorafenib puede afectar a la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Stivarga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes presentan síntomas que afecten a su capacidad para concentrarse y reaccionar durante el tratamiento con Stivarga, se recomienda que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que remita el efecto.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
El perfil de seguridad global de Stivarga se basa en los datos obtenidos de más de 4.800 pacientes tratados en ensayos clínicos, incluidos los datos de fase III controlados con placebo de 636 pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico, 132 pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y 374 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC).

El perfil de seguridad de regorafenib en estos estudios fue consistente con los resultados de seguridad del estudio fase III B realizado en 2872 pacientes con cáncer colorrectal metastásico cuya enfermedad había progresado tras el tratamiento con las terapias estándar.

Las reacciones adversas **más graves** en los pacientes tratados con Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia, perforación gastrointestinal e infección.

Las reacciones adversas **más frecuentemente** observadas (≥ 30%) en los pacientes tratados con Stivarga son dolor, reacción cutánea mano-pie, astenia/fatiga, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión e infección.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con Stivarga se indican en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas, y se utiliza la terminología MedDRA más apropiada para describir una reacción determinada y sus sinónimos y problemas relacionados.
Las reacciones adversas se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); y raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en los pacientes tratados con Stivarga

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección*			
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)				Queratoacantoma / Carcinoma cutáneo de células escamosas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción de hipersensibili-dad	
Trastornos endocrinos		Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito y de la ingesta de alimentos	Hipopotasemia Hipofosfatemia Hipocalcemia Hiponatremia Hipomagnesemia Hiperuricemia Deshidratación		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Temblor		Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PRES)
Trastornos cardiacos			Infarto de miocardio Isquemia miocárdica	
Trastornos vasculares	Hemorragia* Hipertensión		Crisis hipertensiva	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis Vómitos Náuseas	Trastornos del gusto Boca seca Reflujo gastroesofágico Gastroenteritis	Perforación gastrointestinal* Fístula gastrointestinal Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubi-nemia Aumento de las		Lesión hepática grave*[#]	

Clasificación de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
	transaminasas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción cutánea mano-pie** Erupción	Alopecia Piel seca Erupción exfoliativa	Trastorno de las uñas Eritema multiforme	Síndrome de Stevens-Johnson Necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia / fatiga Dolor Fiebre Mucositis			
Exploraciones complementarias	Peso disminuido	Amilasa elevada Lipasa elevada Razón normalizada internacional (INR) anormal		

* Se han notificado casos mortales

** Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar según la terminología MedDRA

De acuerdo con los criterios de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) del grupo de trabajo de expertos sobre LHIF

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En la mayoría de los casos de lesiones hepáticas graves, la disfunción hepática se inició dentro de los primeros 2 meses de tratamiento, y se caracterizó por un patrón de lesión hepatocelular con elevación de las transaminasas > 20xULN, seguido de un aumento de la bilirrubina. En los ensayos clínicos, se observó una mayor incidencia de lesiones hepáticas graves con desenlace mortal en pacientes japoneses (~ 1,5%) tratados con Stivarga comparado con los pacientes no japoneses (<0,1%).

En los ensayos de fase III controlados con placebo, la incidencia global de hemorragia fue del 18,2% en los pacientes tratados con Stivarga y 9,5% en pacientes que recibieron placebo. La mayoría de los casos de acontecimientos hemorrágicos en los pacientes tratados con Stivarga fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 15,2%), con la epistaxis como acontecimiento más notorio (6,1%). Los desenlaces mortales en los pacientes tratados con Stivarga fueron poco frecuentes (0,7%) e incluyeron acontecimientos cerebrales, respiratorios, gastrointestinales y genitourinarios.

En los ensayos de fase III controlados con placebo, se observaron infecciones con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Stivarga que en los que recibieron placebo (todos los grados: 31,6% frente a 17,2%). La mayoría de las infecciones de los pacientes tratados con Stivarga fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 23,0%) e incluyeron infecciones del tracto urinario (5,7%), nasofaringitis (4,0%), infecciones micóticas mucocutáneas y sistémicas (3,3%) así como pneumonía (2,6%). Se observaron, de forma más frecuente, desenlaces mortales asociados con infección en pacientes tratados con Stivarga (1,0%), en comparación con pacientes que recibieron placebo (0,3%), que fueron principalmente acontecimientos respiratorios.

En ensayos de fase III controlados con placebo, la incidencia global de reacción cutánea mano-pie fue mayor en los pacientes tratados con Stivarga, frente a los que recibieron placebo (todos los grados: 51,4% vs. 6,5% CCR, 66,7% vs. 15,2% GIST y 51,6% vs.7,3% CHC). La mayoría de los casos de reacción cutánea mano-pie en los pacientes tratados con Stivarga aparecieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 34,3% en los pacientes con CCR, 44,7% en los pacientes con GIST y 39,3% CHC). La incidencia de reacción cutánea mano-pie de grado 3 fue del 17,1% (CCR), el 22,0% (GIST) y 12,3% (CHC). La incidencia global de reacción cutánea mano-pie (74,8% CCR, 88,2% GIST y 67,1%, CHC) fue superior en los pacientes asiáticos tratados con Stivarga comparados con otras etnias. La incidencia de reacción cutánea mano-pie de grado 3 en asiáticos fue del 20,5% (CCR), el 23,5% (GIST) y 13,5% (CHC) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En el ensayo de fase III controlado con placebo, la incidencia global de hipertensión fue más alta en pacientes tratados con Stivarga, comparado con pacientes que recibieron placebo (29,6% *vs.* 7,5% CCR, 60,6% vs. 25,8% GIST y 31,0% *vs*. 6,2% CHC). La mayoría de los casos de hipertensión en los pacientes tratados con Stivarga aparecieron durante el primer ciclo de tratamiento y fueron de intensidad leve a moderada (grados 1 y 2: 20,9% en los pacientes con CCR, 31,8% en los pacientes con GIST y 15,8% CHC). La incidencia de hipertensión de grado 3 fue del 8,7% (CCR), 28,0% (GIST) y 15,2% (CHC). En el ensayo en GIST se notificó un caso de hipertensión de grado 4.

En el ensayo de fase III controlado con placebo, la incidencia global de proteinuria surgida durante el tratamiento fue de 9,1% en pacientes tratados con Stivarga, comparado con 1,9% en pacientes que recibieron placebo. De estos eventos, 35,6% de los del grupo tratado con Stivarga y 54,5% de los del grupo tratado con placebo se han notificado como no recuperados/no resueltos.
En todos los ensayos clínicos, los acontecimientos correspondientes a trastornos cardiacos (de todos los grados) se notificaron con mayor frecuencia (13,7% frente a 6,5%) en los pacientes tratados con Stivarga de edad igual o superior a 75 años (N=410) que en los pacientes tratados con Stivarga de edad inferior a 75 años (N=4108).

Anomalías de las pruebas analíticas
En la Tabla 4 y la Tabla 4a se indican las anomalías analíticas observadas durante el tratamiento en los ensayos de fase III controlados con placebo (ver también sección 4.4).

Tabla 4: Alteraciones de las pruebas analíticas durante el tratamiento comunicadas en ensayos de fase III controlados con placebo en pacientes con CCR metastásico (CORRECT), GIST (GRID) y CHC (RESORCE)

	mCCR (CORRECT)				GIST (GRID)				CHC (RESORCE)			
Parámetro de Laboratorio (en % de muestras investigadas)	Stivarga más BSC (n= 500)	Placebo más BSC (n=253)	Stivarga más BSC (n= 500)	Placebo más BSC (n=253)	Stivarga más BSC (n= 132)	Placebo más BSC (n= 66)	Stivarga más BSC (n=132)	Placebo más BSC (n= 66)	Stivarga más BSC (n= 374)	Placebo más BSC (n=193)	Stivarga más BSC (n= 374)	Placebo más BSC (n=193)
	Grado [a]				**Grado [b]**				**Grado [b]**			
	Todos los grados %		**Grado 3/4 %**		**Todos los grados %**		**Grado 3/4 %**		**Todos los grados %**		**Grado 3/4 %**	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático												
Disminución de la 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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición												
Disminución del calcio	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Disminución del potasio	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Disminución del fosfato	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Trastornos hepatobiliares												
Hiperbilirrubinemia	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Aumento de la AST	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Aumento de la ALT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Trastornos renales y urinarios												
Proteinuria	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	50,8	36,7	16,7	3,2
Exploraciones complementarias												
Aumento del 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 de la lipasa	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Aumento de la amilasa	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

[a] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0

[b] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0

* Relación internacional normalizada

BSC = Mejor tratamiento de soporte (Best Supportive Care)

Comparado con el ensayo global de fase III en CCR (CORRECT) con inclusión de pacientes predominantemente caucásicos (aproximadamente el 80%), se observó una incidencia más alta de aumento de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con Stivarga del ensayo asiático de fase III en CCR (CONCUR) con inclusión de pacientes predominantemente de asia oriental (> 90%).

Tabla 4a: Anomalías de las pruebas enzimáticas hepáticas durante el tratamiento comunicadas en el ensayo de fase III controlado con placebo en pacientes asiáticos con CCR metastásico (CONCUR)

Parámetro analítico (en % de muestras investigadas)	Stivarga más BSC[§] (N=136)			Placebo más BSC[§] (N=68)		
	Todos los grados*	Grado 3 *	Grado 4 *	Todos los grados*	Grado 3 *	Grado 4 *
Aumento de la bilirrubina	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Aumento de la AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Aumento de la ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

§ Mejor tratamiento de soporte (Best Supportive Care, BSC)
* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 4.0

En los ensayos de fase III controlados con placebo, los análisis de la hormona estimulante del tiroides (TSH) mostraron resultados > ULN con posterioridad a la situación basal en el 34,6% de los pacientes tratados con Stivarga y en el 17,2% de los que recibieron el placebo. Se notificaron valores de TSH > 4 veces por encima del ULN con posterioridad a la situación basal en el 6,5% de los pacientes tratados con Stivarga y en el 1,3% de los que recibieron el placebo. Se notificó una concentración de triyodotironina libre (FT3) por debajo del límite inferior de la normalidad (< LLN) con posterioridad a la situación basal en el 29,2% de los pacientes tratados con Stivarga y en el 20,4% de los que recibieron el placebo. Se notificó una concentración de tiroxina libre (FT4) < LLN con posterioridad a la situación basal en el 8,1% de los pacientes tratados con Stivarga y en el 5,6% de los que recibieron el placebo. En general, aproximadamente el 4,6% de los pacientes tratados con Stivarga desarrollaron hipotiroidismo requiriendo tratamiento de sustitución hormonal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de Stivarga estudiada clínicamente fue 220 mg por día. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con esta dosis fueron alteraciones dermatológicas, disfonía, diarrea, mucositis, boca seca, apetito disminuido, hipertensión y fatiga.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Stivarga. En caso de sospecha de sobredosis, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Stivarga, con inicio del mejor tratamiento de soporte bajo las órdenes de un profesional médico, y vigilar al paciente hasta su estabilidad clínica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteinquinasa;
Código ATC: L01XE21

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos
Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea de forma potente varias proteinquinasas, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, $BRAF^{V600E}$), la metástasis (VEGFR3, PDGFR, FGFR) y la inmunidad tumoral (CSF1R). En concreto, regorafenib inhibe el KIT mutado, un importante controlador oncogénico en los tumores del estroma gastrointestinal, y, por lo tanto, bloquea la proliferación celular tumoral. En los estudios preclínicos, regorafenib ha demostrado una potente actividad antitumoral en una amplia gama de modelos tumorales, incluidos modelos tumorales colorrectales, del estroma gastrointestinal y hepatocelular, seguramente mediada por sus efectos antiangiogénicos y antiproliferativos. Además, regorafenib ha reducido los niveles de tumor asociados a macrófagos y ha mostrado efectos antimetastásicos *in vivo*. Los principales metabolitos humanos (M-2 y M-5) presentaron una eficacia similar a la de regorafenib en los modelos *in vitro* e *in vivo*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer colorrectal (CCR) mestastásico

La eficacia clínica y la seguridad de Stivarga se han evaluado en un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CORRECT), en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han progresado tras el fracaso a terapias estándar.

La variable principal de eficacia fue la Supervivencia Global (SG). Las variables secundarias fueron la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), la Tasa de Respuesta Tumoral Objetiva (ORR) y la Tasa de Control de la Enfermedad (DCR).

En total, 760 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de Stivarga con 40 mg de regorafenib cada uno) por vía oral una vez al día (N=505) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) o placebo (N=255) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) durante 3 semanas de tratamiento seguido de 1 semana sin tratamiento. La dosis diaria media de regorafenib administrada fue de 147 mg.

Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. Se realizó un análisis intermedio de la eficacia, planificado con antelación, una vez se produjeron 432 muertes. El estudio se desenmascaró después de que en este análisis intermedio planificado de la SG se hubiese pasado el límite preestablecido para la eficacia.

Entre los 760 pacientes aleatorizados, la mediana de edad era de 61 años, el 61% eran varones, el 78% eran caucásicos y todos ellos se encontraban en un estado funcional (PS) ECOG basal de 0 ó 1. Se notificó un PS $\geq$ 2 durante el tratamiento con Stivarga en el 11,4% de los pacientes. La mediana de la duración del tratamiento y de la dosis diaria, así como la tasa de modificación de la dosis y de reducción de la dosis fueron similares a las observadas en los pacientes tratados con placebo con un PS notificado $\geq$ 2 (8,3%). La mayoría de los pacientes con PS $\geq$ 2 interrumpieron el tratamiento por progresión de enfermedad. La localización primaria de la enfermedad era el colon (65%), el recto (29%), o ambos (6%). Se notificó la mutación del gen KRAS en el 57% de los pacientes en el momento de su entrada en el estudio.

La mayoría de los pacientes (52%) habían recibido un máximo de 3 líneas de tratamiento previas para la enfermedad metastásica. Entre los tratamientos administrados se encontraban quimioterapia basadas

en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y, si el paciente presentaba KRAS-wild type, terapia anti-EGFR.

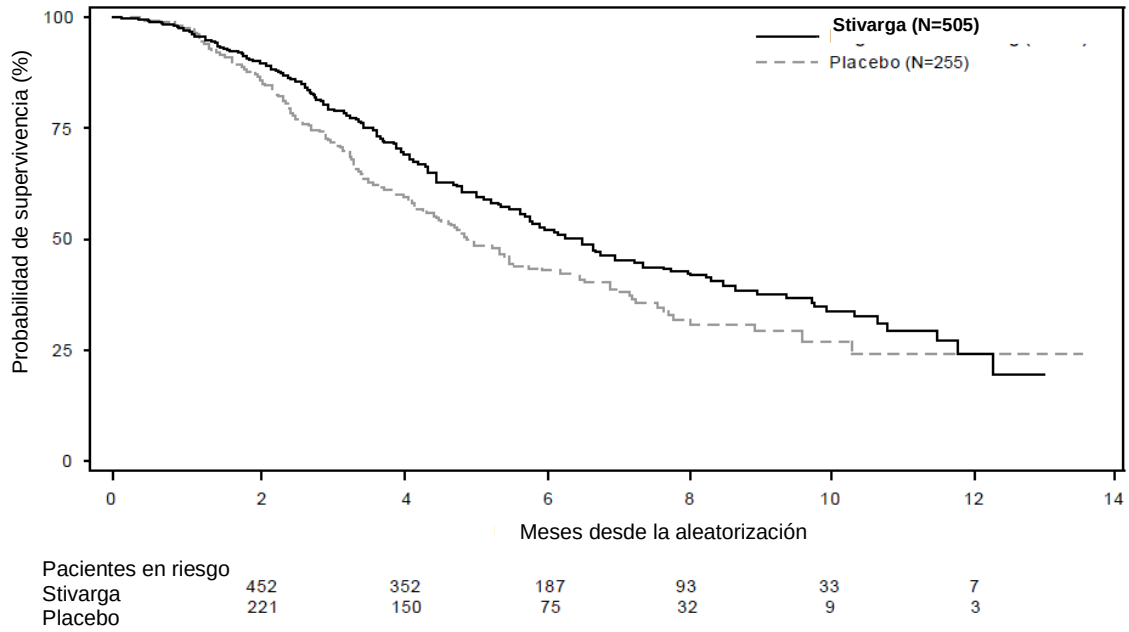
La adición de Stivarga al BSC generó una supervivencia significativamente más prolongada que la observada con el placebo más el BSC, con un valor p de 0,005178 del test log-rank estratificado, un hazard ratio (HR) de 0,774 [IC del 95%: 0,636, 0,942] y una mediana de la SG de 6,4 meses frente a 5,0 meses (ver la Tabla 5 y la Figura 1). La SLP fue significativamente más prolongada en los pacientes tratados con Stivarga más el BSC (HR: 0,494, p<0,000001, ver la Tabla 5). La tasa de respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) fue del 1% y del 0,4% para los pacientes tratados con Stivarga y placebo, respectivamente (p=0,188432, unilateral). La DCR (respuesta completa o respuesta parcial o enfermedad estable) fue significativamente más alta en los pacientes tratados con Stivarga (41,0% frente a 14,9%, p<0,000001, unilateral).

Tabla 5: Resultados de eficacia del estudio CORRECT

Parámetro de eficacia	Hazard ratio* (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)	Mediana (IC del 95%)	
			Stivarga más BSC[§] (N=505)	Placebo más BSC[§] (N=255)
SG	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 meses (5,9; 7,3)	5,0 meses (4,4; 5,8)
SLP**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 meses (1,9; 2,1)	1,7 meses (1,7; 1,7)

[§] Mejor tratamiento de soporte (Best Supportive Care, BSC)
* HR < 1 favorece a Stivarga
** basada en la evaluación de la respuesta tumoral por parte del investigador

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la SG



El análisis de subgrupos para SG y SLP en función de la edad (<65, ≥ 65 años), el sexo, el estado funcional ECOG, el sitio primario de la enfermedad, el tiempo desde el primer diagnóstico de la enfermedad metastásica, el tratamiento previo contra el cáncer, las líneas previas de tratamiento para

la enfermedad metastásica y el estado mutacional de KRAS, mostró un efecto del tratamiento favoreciendo el régimen de regorafenib frente al régimen de placebo.

Los resultados del análisis por subgrupos según el estado histórico mutacional de KRAS demostraron un efecto del tratamiento para la supervivencia global a favor de regorafenib frente a placebo para los pacientes con tumores KRAS wild type mientras que se notificó un efecto numéricamente menor en los pacientes con tumores KRAS mutado; el efecto del tratamiento observado para la supervivencia libre de progresión (SLP) fue a favor de regorafenib independientemente del estado mutacional de KRAS. El hazard ratio (IC del 95%) para la SG fue 0,653 (0,476-0,895) para pacientes con tumores KRAS wild type y 0,867 (0,670-1,123) para pacientes con tumores KRAS mutado, sin evidencia de heterogeneidad en el efecto del tratamiento (prueba de interacción no significativa). El hazard ratio (IC del 95%) para la SLP fue de 0,475 (0,362-0,623) para pacientes con tumores KRAS wild type y 0,525 (0,425-0,649) para pacientes con tumores KRAS mutado.

En un segundo estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (CONCUR) se evaluó la eficacia y seguridad de Stivarga en 204 pacientes asiáticos (> 90% de asia oriental) previamente tratados, con cáncer colorrectal metastático que habían presentado una progresión de la enfermedad tras el fracaso de la quimioterapia basada en fluoropirimidinas. Solo el 59,5% de los pacientes incluidos en el estudio CONCUR habían sido tratados previamente también con fármacos dirigidos contra VEGF o EGFR. La variable principal de eficacia fue la SG. La adición de Stivarga al BSC generó una supervivencia significativamente más prolongada que la observada con el placebo más el BSC, con un HR de 0,550 (p = 0,000159 stratified log rank test) y una mediana de la SG de 8,8 meses frente a 6,3 meses [IC del 95%: 0,395; 0,765]. La SLP también fue significativamente más prolongada en los pacientes tratados con Stivarga más el BSC (HR: 0,311, p<0,000001), con una mediana de la SLP de 3,2 meses con Stivarga frente a 1,7 meses con placebo. El perfil de seguridad de Stivarga más BSC en el estudio CONCUR fue consistente con el observado en el estudio CORRECT.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

La eficacia clínica y la seguridad de Stivarga se han evaluado en un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (GRID) en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) previamente tratados con 2 inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib y sunitinib).

El análisis de la variable primaria de eficacia, supervivencia libre de progresión (SLP) se realizó tras 144 acontecimientos de SLP (evaluación centralizada ciega). También se evaluaron las variables secundarias, entre los que se encontraban el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) y la supervivencia global (SG) (análisis intermedio).

En total, 199 pacientes con GIST fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir 160 mg de regorafenib más el mejor tratamiento de soporte (BSC; N=133) por vía oral una vez al día o placebo más BSC (N=66) durante 3 semanas de tratamiento seguido de 1 semana sin tratamiento. La dosis diaria media de regorafenib administrada fue de 140 mg.

Los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. A los pacientes tratados con placebo que presentaron progresión de la enfermedad se les ofreció regorafenib en régimen abierto (opción de cruce). A los pacientes tratados con regorafenib que presentaron progresión de la enfermedad y para los que, en opinión del investigador, el tratamiento con regorafenib estaba proporcionando un beneficio clínico, se les ofreció la oportunidad de continuar con regorafenib en régimen abierto.

Entre los 199 pacientes aleatorizados, la edad media era de 58 años, el 64% eran varones, el 68% eran caucásicos y todos ellos se encontraban en un estado funcional ECOG basal de 0 ó 1. La mediana global del tiempo transcurrido desde la progresión o recidiva más reciente hasta la aleatorización era de 6 semanas.

Regorafenib más el BSC alcanzó una SLP significativamente más larga que la observada con el placebo más el BSC, con un hazard ratio de 0,268 [IC del 95%: 0,185; 0,388] y una mediana de la SLP de 4,8 meses frente a 0,9 meses (p < 0,000001). El riesgo relativo de progresión de la enfermedad o muerte se redujo en aproximadamente un 73,2% en los pacientes tratados con regorafenib frente a los tratados con placebo (ver la Tabla 6 y la Figura 2). El aumento de la SLP fue robusto, independientemente de la edad, el sexo, la región geográfica, las líneas previas de tratamiento y el estado funcional ECOG.

El TTP fue significativamente más largo en pacientes tratados con regorafenib más BSC que en los tratados con placebo más BSC, con un hazard ratio de 0,248 [IC del 95%: 0,170; 0,364] y una mediana del TTP de 5,4 meses frente a 0,9 meses (p < 0,000001) (ver la Tabla 6).

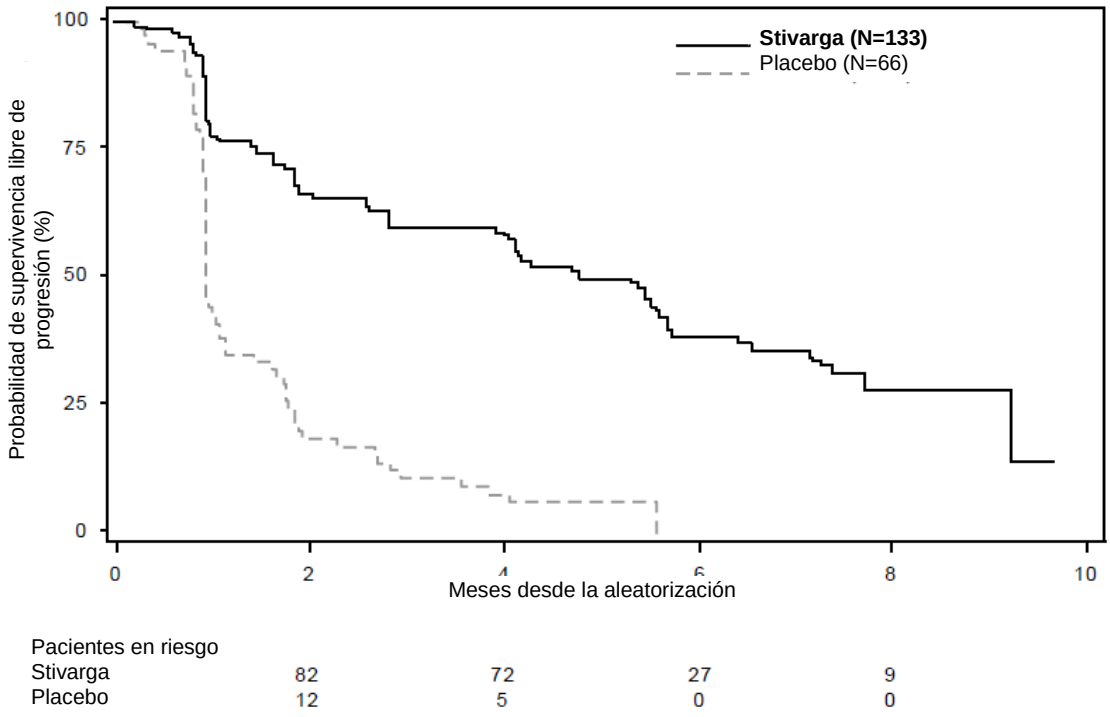
El HR de la SG fue 0,772 (IC del 95%: 0,423, 1,408; p = 0,199; la mediana de la SG no se alcanzó en ninguno de los grupos); 85% de los pacientes inicialmente aleatorizados al grupo tratado con placebo, recibieron tratamiento con regorafenib tras progresión (ver la Tabla 6 y la Figura 3).

Tabla 6: Resultados de eficacia del estudio GRID

Parámetro de eficacia	**Hazard ratio* (IC del 95%)**	**Valor de p (unilateral)**	**Mediana (IC del 95%)**	
			Stivarga más BSC[§] (N=133)	**Placebo más BSC[§] (N=66)**
SLP	0,268 (0,185; 0,388)	< 0,000001	4,8 meses (4,0; 5,7)	0,9 meses (0,9; 1,1)
TTP	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 meses (4,1; 5,7)	0,9 meses (0,9; 1,1)
SG	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NA**	NA**

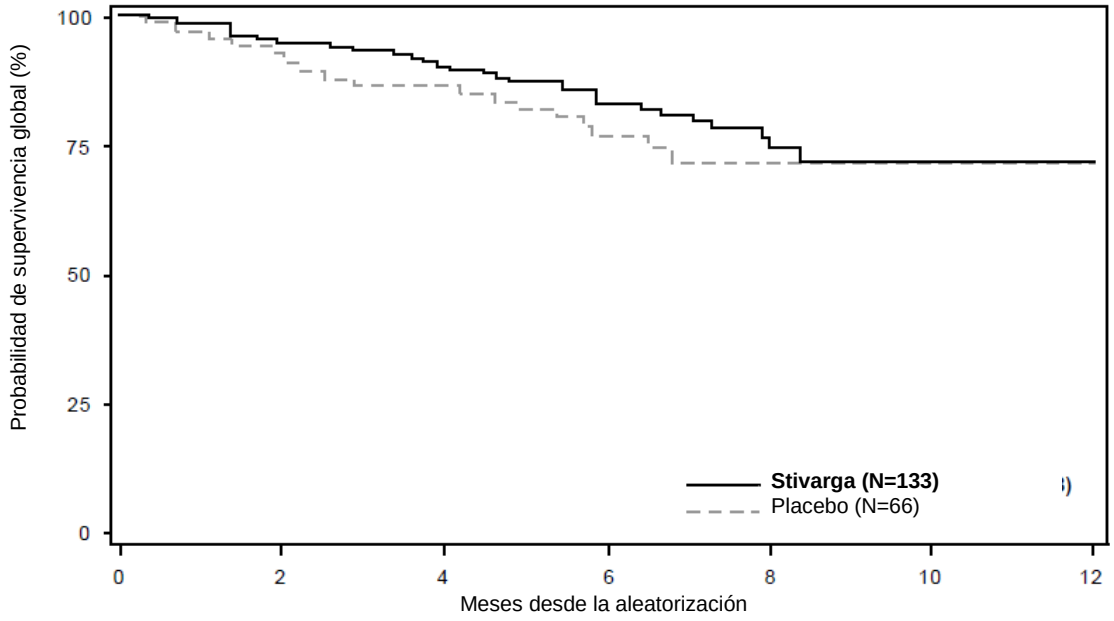
[§] Mejor tratamiento de soporte (best supportive care, BSC)
* HR < 1 favorece a Stivarga
** NA: no alcanzada

Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la SLP



Pacientes en riesgo				
Stivarga	82	72	27	9
Placebo	12	5	0	0

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de la SG



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

Además, 56 pacientes tratados con placebo más BSC recibieron Stivarga en régimen abierto al realizarse el cruce tras la progresión de la enfermedad y un total de 41 pacientes tratados con Stivarga más BSC continuaron el tratamiento con Stivarga tras la progresión de la enfermedad. La mediana de

la SLP secundaria (medida conforme a la evaluación del investigador) fue de 5,0 y 4,5 meses, respectivamente.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

La seguridad y eficacia clínica de Stivarga ha sido evaluada en un estudio de fase III internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo (RESORCE) en pacientes con carcinoma hepatocelular tratados previamente con sorafenib.

La variable primaria de eficacia fue la supervivencia global (SG). Las variables secundarias fueron: supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo hasta la progresión (TTP), tasa de respuesta objetiva de tumor (ORR), y tasa de control de la enfermedad (DCR).

En total, 573 pacientes con CHC fueron aleatorizados 2:1 para recibir ya sea 160 mg de regorafenib una vez al día por via oral (n=379) más el mejor tratamiento de soporte, ó placebo correspondiente (n=194) más el mejor tratamiento de soporte por 3 semanas en terapia seguidas de una semana sin terapia. La dosis diaria media recibida de regorafenib fue de 144 mg. Los pacientes fueron elegibles para participar en el estudio si habían experimentado progresión de enfermedad radiológica durante el tratamiento con sorafenib y si tenían un status de funcionalidad hepática de clase A según la escala de Child-Pugh. Los pacientes que discontinuaron permanentemente la terapia con sorafenib debido a toxicidad relacionada con sorafenib ó aquellos que toleraron menos de 400 mg una vez al día de sorafenib antes de la retirada fueron excluidos del estudio. La aleatorización fue efectuada dentro de las 10 semanas tras el último tratamiento con sorafenib. Los pacientes continuaron la terapia con Stivarga hasta la progresión clínica o radiológica de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable. Sin embargo, los pacientes pudieron continuar la terapia con Stivarga pasada la progresión según el criterio del investigador.

Las características demográficas y basales de la enfermedad fueron comparables entre los grupos tratados con Stivarga y con placebo y se muestran a continuación para los 573 pacientes aleatorizados:

- Edad media: 63 años
- Hombres: 88%
- Caucásicos: 36%, Asiáticos: 41%
- Status de performance de ECOG de 0: 66% ó ECOG PS de 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%,
- Etiologías incluidas Hepatitis B (38%), Hepatitis C (21%), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, 7%)
- Ausencia de invasión vascular macroscópica y de diseminación tumoral extra-hepática: 19%
- Estadío B de Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC): 13%; estadío C de BCLC: 87%
- Embolización transarterial locorregional o procedimientos de infusión de quimioterapia: 61%
- Radioterapia previo al tratamiento con regorafenib: 15%
- Duración media del tratamiento con sorafenib: 7-8 meses

La adición de Stivarga a BSC resultó en una mejora estadísticamente significativa en SG en comparación con placebo más BSC con un hazard ratio de 0,624 [IC del 95% 0,498, 0,782], p=0.000017 test log-rank estratificado, y una SG media de 10,6 meses vs. 7,8 meses (ver tabla 7 y Figura 4).

Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio RESORCE

Parámetro de eficacia	Hazard ratio* (IC del 95%)	Valor de p (unilateral)	Mediana (IC del 95%)	
			Stivarga más BSC[§] (N=379)	Placebo más BSC[§] (N=194)
SG	0,624 (0,498 ; 0,782)	0,000017	10,6 meses (9,1 ; 12,1)	7,8 meses (6,3 ; 8,8)
SLP**	0,453 (0,369 ; 0,555)	<0,000001	3,1 meses (2,8 ; 4,2)	1,5 meses (1,4 ; 1,6)
TTP**	0,439 (0,355 ; 0,542)	<0,000001	3,2 meses (2,9 ; 4,2)	1,5 meses (1,4 ; 1,6)
			Porcentajes	
ORR**#	NA	0,003650	11%	4%
DCR**#	NA	<0,000001	65%	36%

§ Mejor tratamiento de soporte
* Hazard ratio < 1 favorece Stivarga
** basado en la evaluación del investigador de la respuesta del tumor por RECIST modificado
# Tasa de respuesta (respuesta completa o parcial), DCR (respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable mantenida por 6 semanas)

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de la SG

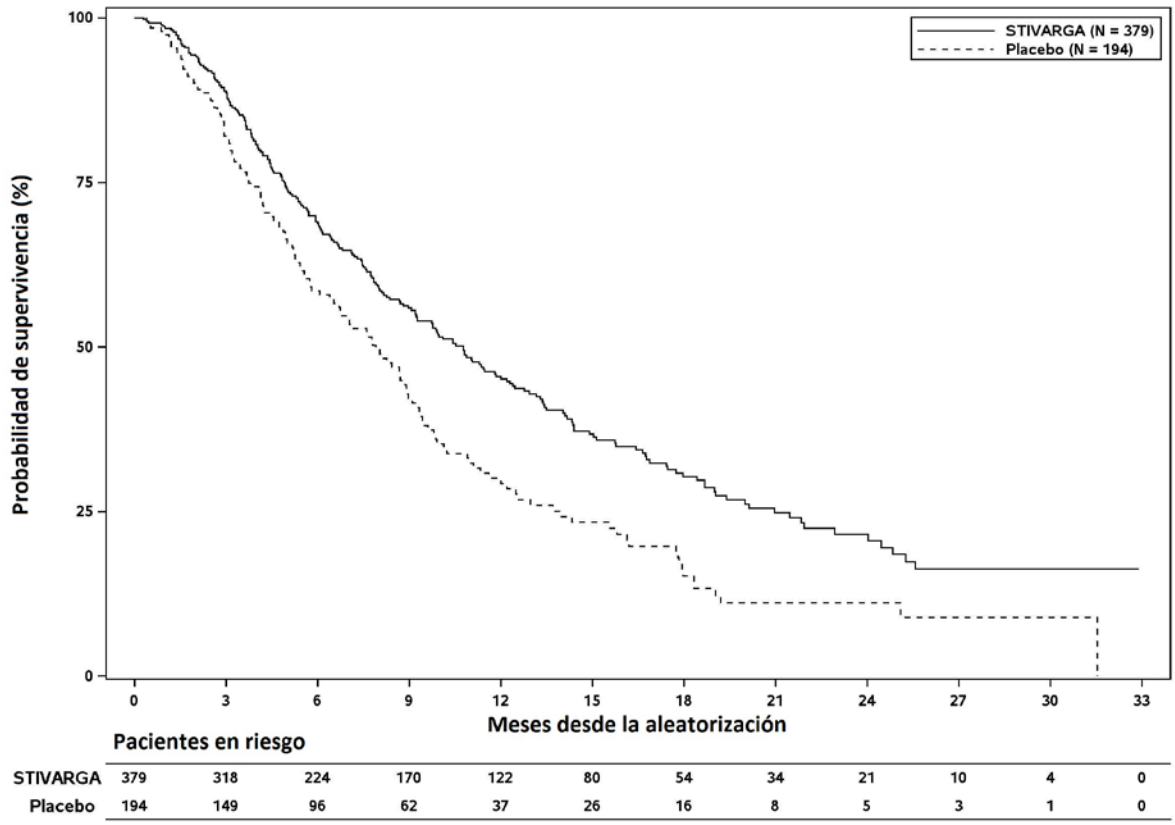
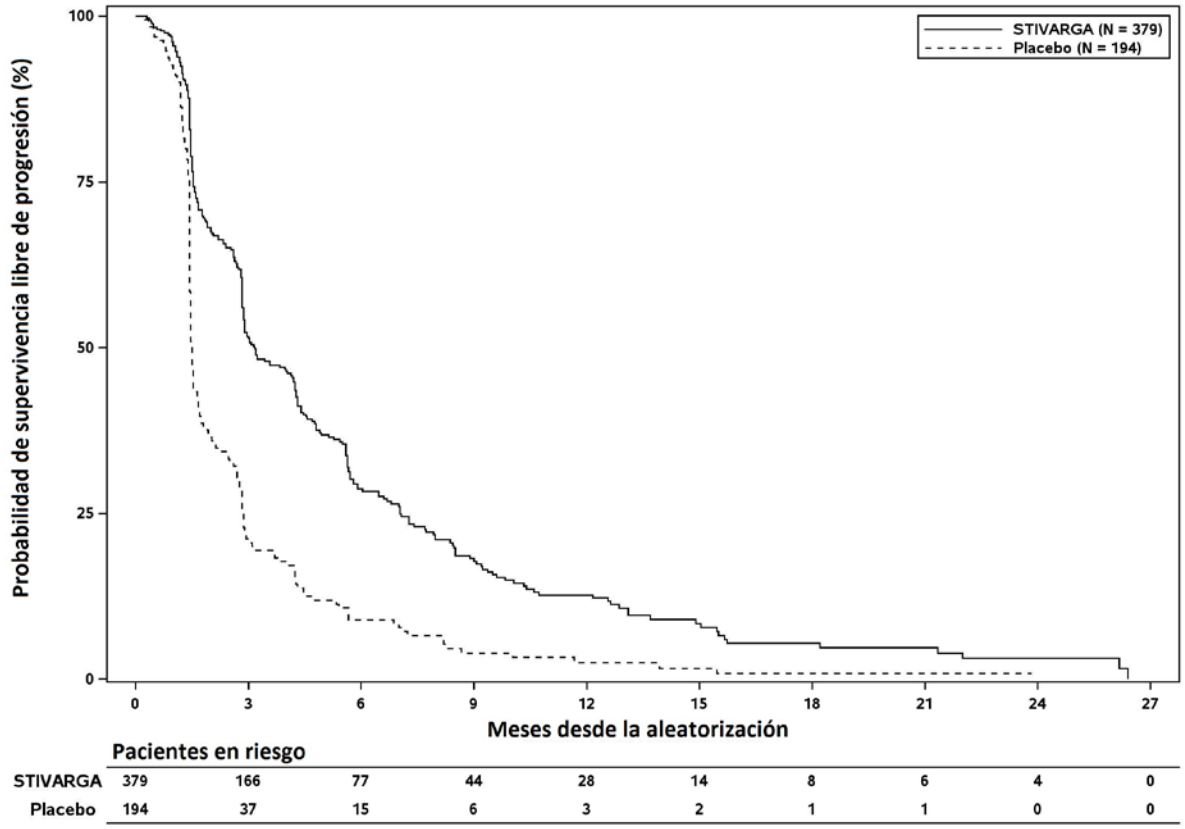


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de la SLP (mRECIST)



Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Stivarga en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento del adenocarcinoma de colon y recto (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).
La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Stivarga en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de los tumores sólidos malignos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). La Agencia Europea del Medicamento ha eximido la obligación de presentar los resultados de los estudios con Stivarga en todos los subconjuntos de la población pediátrica para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (ver sección 4.2 para información en uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Regorafenib alcanza las concentraciones plasmáticas máximas medias de aproximadamente 2,5 mg/l al cabo de unas 3 a 4 horas tras una dosis única por vía oral de 160 mg administrada en forma de 4 comprimidos de 40 mg cada uno. Tras dosis únicas de 60 mg o 100 mg, el promedio de la biodisponibilidad relativa de los comprimidos, comparado con una solución oral, fue del 69% y el 83%, respectivamente.

Las concentraciones de regorafenib y sus principales metabolitos farmacológicamente activos (M-2 y M-5) alcanzaron sus máximos niveles cuando el fármaco se administró después de un desayuno (ligero) bajo en grasa, comparado con un desayuno alto en grasa o un estado de ayuno. La exposición a regorafenib aumentó un 48% cuando se administró con un desayuno alto en grasa y un 36% cuando

se administró con un desayuno bajo en grasa, comparado con el estado de ayuno. La exposición a los metabolitos M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetilo) es mayor cuando regorafenib se administra con un desayuno bajo en grasa comparado con el estado de ayuno y menor cuando se administra con una comida alta en grasa comparado con el estado de ayuno.

Distribución
Los perfiles de concentración plasmática - tiempo de regorafenib y sus principales metabolitos circulantes mostraron múltiples picos a lo largo del intervalo de administración de 24 horas, que se atribuyen a circulación enterohepática. La unión a proteínas *in vitro* de regorafenib a las proteínas plasmáticas humanas es alta (99,5%). La unión a proteínas *in vitro* de M-2 y M-5 es mayor (99,8% y 99,95%, respectivamente) que la de regorafenib. Los metabolitos M-2 y M-5 son sustratos débiles de la glicoproteína P. El metabolito M-5 es un sustrato débil de la BCRP.

Biotransformación
Regorafenib se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como por una glucuronidación mediada por UGT1A9. Se han identificado en plasma dos metabolitos principales y seis metabolitos menores de regorafenib. Los principales metabolitos circulantes de regorafenib en el plasma humano son M-2 (N-óxido) y M-5 (N-óxido y N-desmetilo), que son farmacológicamente activos y presentan concentraciones similares a las de regorafenib en el estado estacionario. Además, M-2 sufre metabolismo oxidativo mediado por CYP3A4, así como glucuronidación mediada por UGT1A9.

La flora microbiana del tracto gastrointestinal puede reducir o hidrolizar los metabolitos, lo que permite la reabsorción de la sustancia activa no conjugada y los metabolitos (circulación enterohepática).

Eliminación
Tras la administración oral, la semivida de eliminación media de regorafenib y su metabolito M-2 en plasma oscila entre 20 y 30 horas en diferentes estudios. La semivida de eliminación media del metabolito M-5 es de 60 horas (intervalo de 40 a 100 horas), aproximadamente.
Alrededor del 90% de la dosis radiactiva se recuperó en un plazo de 12 días después de la administración, con aproximadamente el 71% de la dosis excretada en heces (47% en forma de compuesto original, 24% en forma de metabolitos) y alrededor del 19% de la dosis excretada en orina en forma de glucurónidos. La excreción urinaria de glucurónidos disminuyó por debajo del 10% en las condiciones del estado estacionario. El compuesto original encontrado en las heces se podría derivar de la degradación intestinal de los glucurónidos o la reducción del metabolito M-2 (N-óxido), así como de regorafenib no absorbido.
La flora microbiana puede reducir M-5 a M-4 en el tracto gastrointestinal, lo que permite la reabsorción de M-4 (circulación enterohepática). M-5 se excreta finalmente vía M-4 como M-6 (ácido carboxílico) en las heces.

Linealidad/No linealidad
La exposición sistémica a regorafenib en el estado estacionario aumenta de manera proporcionala la dosis hasta 60 mg y menos que proporcionalmente a dosis superiores a 60 mg. La acumulación de regorafenib en el estado estacionario genera un aumento aproximadamente del doble de las concentraciones plasmáticas, lo que concuerda con la semivida de eliminación y la frecuencia de dosificación. En el estado estacionario, regorafenib alcanza unas concentraciones plasmáticas máximas medias de 3,9 mg/l (8,1 micromolar) tras la administración oral de 160 mg de regorafenib y el cociente de la concentración plasmática media máxima/mínima es menor a 2.
Ambos metabolitos, M-2 y M-5, presentan acumulación no lineal, que puede deberse a reciclaje enterohepático o saturación de la ruta de UGT1A9. Mientras que las concentraciones plasmáticas de M-2 y M-5 tras una dosis única de regorafenib son mucho más bajas que las del compuesto original, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de M-2 y M-5 son comparables a las de regorafenib.

Insuficiencia hepática
La exposición a regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 es comparable entre los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y los pacientes con función hepática normal.
Los escasos datos disponibles para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) indican una exposición similar a la observada en los pacientes con función hepática normal tras una dosis única de 100 mg de regorafenib. No se dispone de datos para los pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh C (grave). Regorafenib se elimina principalmente por vía hepática y la exposición puede estar aumentada en esta población de pacientes.

Insuficiencia renal
Los datos clínicos disponibles y los modelos farmacocinéticos fisiológicos indican una exposición a regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en el estado estacionario similar entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal grave comparado con pacientes con función renal normal, la exposición a regorafenib fue similar mientras que la exposición a sus metabolitos M-2 y M-5 en el estado estacionario disminuyó en un 30%, aproximadamente, lo que no se consideró relevante.
No se ha estudiado la farmacocinética de regorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave ni nefropatía terminal. No obstante, los modelos farmacocinéticos fisiológicos no predicen ningún cambio relevante en cuanto a exposición en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada
La edad no afectó a la farmacocinética de regorafenib a lo largo del intervalo de edades estudiado (29-85 años).

Sexo
El sexo no influye sobre la farmacocinética de regorafenib.

Diferencias étnicas
La exposición a regorafenib en diversas poblaciones asiáticas (chinos, japoneses, coreanos) se encuentra dentro del mismo intervalo que el observado en los caucásicos.

Electrofisiología cardíaca/prolongación del intervalo QT
En un estudio específico sobre el QT en pacientes con cáncer de ambos sexos, no se observaron efectos de prolongación del intervalo QTc tras la administración de 160 mg de regorafenib en el estado estacionario.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica
Tras la administración de dosis repetidas a ratones, ratas y perros, se observaron efectos adversos en varios órganos, fundamentalmente los riñones, el hígado, el tracto digestivo, la glándula tiroides, el sistema linfo/hematopoyético, el sistema endocrino, el aparato reproductor y la piel. Se observó una incidencia ligeramente aumentada de engrosamiento de las válvulas auriculoventriculares cardíacas en el estudio de toxicidad a dosis repetidas de 26 semanas de duración en ratas. Esto se puede deber a una aceleración de un proceso fisiológico relacionado con la edad. Estos efectos aparecieron con exposiciones sistémicas que se encontraban dentro del intervalo de exposición humana prevista o por debajo del mismo (de acuerdo con la comparación de AUC).
Las alteraciones dentales y óseas y los efectos adversos sobre el sistema reproductor fueron más pronunciados en animales de corta edad y en etapa de crecimiento y en ratas jóvenes e indican un posible riesgo para niños y adolescentes.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo
No se han realizado estudios específicos de fertilidad. No obstante, se debe considerar la posibilidad de que regorafenib afecte adversamente a la reproducción tanto masculina como femenina de acuerdo con los cambios morfológicos en los testículos, los ovarios y el útero observados tras la administración

de dosis repetidas a ratas y perros con exposiciones más bajas que la exposición humana prevista (de acuerdo con la comparación de AUC). Los cambios observados solo fueron parcialmente reversibles.

Se constató un efecto de regorafenib sobre el desarrollo intrauterino en los conejos con exposiciones más bajas que la exposición humana prevista (de acuerdo con la comparación de AUC). Los principales hallazgos fueron malformaciones del aparato urinario, el corazón y los grandes vasos, así como del esqueleto.

Genotoxicidad y carcinogenicidad
No hubo datos indicativos de potencial genotóxico para regorafenib cuando se analizó mediante ensayos estándar *in vitro* e *in vivo* en ratones.

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

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)
Estudios sobre la evaluación del riesgo medioambiental han mostrado que regorafenib tiene el potencial de ser persistente, bioacumulativo y tóxico para el medio ambiente y puede suponer un riesgo para aguas superficiales y sedimentos (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio
Povidona (K-25)
Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento con película
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Lecitina (derivada de la soja)
Macrogol 3350
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Talco
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Una vez abierto el frasco, se ha constatado que el medicamento es estable durante 7 semanas. A partir de entonces, el medicamento se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
Conservar el frasco perfectamente cerrado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE blanco opaco con un cierre de rosca de PP/PP (polipropileno) con junta de estanqueidad y un desecante de tamiz molecular.

Cada frasco contiene 28 comprimidos recubiertos con película.

Tamaños de envases:
Envase con 28 comprimidos recubiertos con película.
Envase con 84 (3 frascos de 28) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Mantener el desecante en el frasco.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 de agosto de 2013
Fecha de la última renovación: 22 de mayo de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.