

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stivarga 40 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di regorafenib.

Eccipienti con effetti noti

Ogni dose giornaliera da 160 mg contiene 2,427 mmol (o 55,8 mg) di sodio (vedere paragrafo 4.4).
Ogni dose giornaliera da 160 mg contiene 1,68 mg di lecitina (derivata dalla soia) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore rosa chiaro, di forma ovale, lunghe 16 mm e larghe 7 mm, contrassegnate con le diciture "BAYER" su un lato e "40" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Stivarga è indicato in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da

- carcinoma metastatico del colon-retto precedentemente trattati oppure non candidabili al trattamento con le terapie disponibili. Queste comprendono chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR (vedere paragrafo 5.1).
- tumori stromali gastrointestinali (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST) non resecabili o metastatici, dopo progressione di malattia o intolleranti al trattamento precedente con imatinib e sunitinib.
- epatocarcinoma (*Hepato Cellular Carcinoma*, HCC) precedentemente trattato con sorafenib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Stivarga dev'essere prescritto da medici con esperienza nella somministrazione di trattamenti antitumorali.

Posologia

La dose raccomandata di regorafenib è di 160 mg (4 compresse da 40 mg) da assumersi una volta al giorno per 3 settimane, seguite da 1 settimana senza terapia. Questo periodo di 4 settimane è considerato un ciclo di trattamento.

Se il paziente dimentica una dose, deve assumerla lo stesso giorno, non appena se ne ricorda. Il paziente non deve assumere una dose doppia in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza

della dose. In caso di vomito dopo la somministrazione di regorafenib, il paziente non deve assumere ulteriori compresse.

Il trattamento deve proseguire fino a che si osservi un beneficio o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con *performance status* (PS) 2 o maggiore sono stati esclusi dagli studi clinici. I dati relativi ai pazienti con PS ≥ 2 sono limitati.

Aggiustamenti posologici

Può essere necessario interrompere il trattamento e/o ridurre la dose, a seconda della sicurezza e tollerabilità individuale. La modifica della dose deve avvenire con variazioni di 40 mg (una compressa). La minima dose giornaliera raccomandata è di 80 mg. La massima dose giornaliera è di 160 mg.

Per le modifiche di dose raccomandate e le misure da adottare in caso di reazione cutanea mano-piede/sindrome da eritrodissesi palmoplantare (EPP), vedere Tabella 1.

Tabella 1: Modifiche di dose e misure raccomandate in caso di EPP

| Grado di tossicità cutanea | Occorrenza | Modifiche di dose e misure raccomandate |
|-----------------------------------|---|--|
| Grado 1 | Qualsiasi | Mantenere la dose corrente ed adottare immediatamente misure di supporto per alleviare la sintomatologia. |
| Grado 2 | 1 ^a occorrenza | Ridurre la dose con decrementi di 40 mg (una compressa) ed adottare immediatamente misure di supporto. In assenza di miglioramento nonostante la riduzione della dose, interrompere la terapia per almeno 7 giorni, fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Un successivo incremento della dose è possibile, a discrezione del medico. |
| | Assenza di miglioramento entro 7 giorni o 2 ^a occorrenza | Sospendere la terapia fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Alla ripresa del trattamento, ridurre la dose di 40 mg (una compressa). Un successivo incremento della dose è possibile, a discrezione del medico. |
| | 3 ^a occorrenza | Sospendere la terapia fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Alla ripresa del trattamento, ridurre la dose di 40 mg (una compressa). Un successivo incremento della dose è possibile, a discrezione del medico. |
| | 4 ^a occorrenza | Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga. |
| Grado 3 | 1 ^a occorrenza | Adottare immediatamente misure di supporto. Interrompere la terapia per almeno 7 giorni, fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Alla ripresa del trattamento, ridurre la dose di 40 mg (una compressa). Un successivo incremento della dose è possibile, a discrezione del medico. |

| Grado di tossicità cutanea | Occorrenza | Modifiche di dose e misure raccomandate |
|----------------------------|---------------------------|---|
| | 2 ^a occorrenza | Adottare immediatamente misure di supporto. Interrompere la terapia per almeno 7 giorni, fino alla regressione della tossicità al grado 0-1. Alla ripresa del trattamento, ridurre la dose di 40 mg (una compressa). |
| | 3 ^a occorrenza | Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga. |

Per le misure e le modifiche di dose raccomandate in caso di peggioramento degli indici di funzionalità epatica considerato correlato al trattamento con Stivarga, vedere Tabella 2 (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 2: Misure e modifiche di dose raccomandate in caso di alterazioni correlate al farmaco negli indici di funzionalità epatica

| Aumenti osservati di ALT e/o AST | Occorrenza | Misure e modifiche di dose raccomandate |
|--|---------------------------|--|
| ≤5 volte il limite superiore della norma (LSN) (al massimo grado 2) | Qualsiasi occorrenza | Proseguire il trattamento con Stivarga. Monitorare la funzionalità epatica con cadenza settimanale fino a che le transaminasi non siano ritornate ad essere inferiori a 3 volte il LSN (grado 1) od ai livelli basali. |
| >5 volte il LSN e ≤20 volte il LSN (grado 3) | 1 ^a occorrenza | Interrompere il trattamento con Stivarga. Monitorare le transaminasi con cadenza settimanale fino a che non siano ritornate ad essere inferiori a 3 volte il LSN od ai livelli basali. Ripresa della terapia: se il potenziale beneficio supera il rischio di tossicità epatica, riprendere il trattamento con Stivarga, ridurre la dose di 40 mg (una compressa) e monitorare la funzionalità epatica con cadenza settimanale per almeno 4 settimane. |
| | Nuova occorrenza | Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga. |
| >20 volte il LSN (grado 4) | Qualsiasi occorrenza | Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga. |
| >3 volte il LSN (grado 2 o superiore) con bilirubina >2 volte il LSN | Qualsiasi occorrenza | Interrompere definitivamente il trattamento con Stivarga. Monitorare la funzionalità epatica con cadenza settimanale fino alla risoluzione od al ritorno ai livelli basali. <u>Eccezione:</u> i pazienti affetti da sindrome di Gilbert che sviluppano un aumento delle transaminasi devono essere trattati secondo le raccomandazioni sopra riportate per l'aumento di ALT e/o AST. |

Compromissione epatica

Regorafenib è eliminato principalmente per via epatica.

Negli studi clinici non sono state osservate differenze rilevanti di esposizione, sicurezza od efficacia tra i pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh A) e i pazienti con funzionalità epatica normale. Nei pazienti con lieve compromissione epatica non è necessario alcun aggiustamento della dose. Poiché sono disponibili solo dati limitati per i pazienti con moderata compromissione epatica

(Child-Pugh B), non possono essere formulate raccomandazioni sulla dose. In questi pazienti si raccomanda uno stretto monitoraggio della sicurezza generale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

L'uso di Stivarga non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica (Child-Pugh C), perché Stivarga non è stato studiato in questa popolazione.

Compromissione renale

I dati clinici disponibili indicano che l'esposizione a regorafenib e ai suoi metaboliti M-2 e M-5 è simile nei pazienti con lieve, moderata o grave compromissione renale rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere anche paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Negli studi clinici non sono state osservate differenze rilevanti di esposizione, sicurezza od efficacia tra i pazienti anziani (età pari o superiore ai 65 anni) e quelli più giovani (vedere anche paragrafo 5.2).

Sesso

Negli studi clinici non sono state osservate differenze rilevanti di esposizione, sicurezza o efficacia tra pazienti di sesso maschile o femminile. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base al sesso (vedere anche paragrafo 5.2).

Differenze etniche

Negli studi clinici non sono state osservate differenze rilevanti di esposizione od efficacia tra pazienti appartenenti a diversi gruppi etnici. Una maggiore incidenza di reazione cutanea mano-piede/sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (EPP), di alterazioni severe degli indici di funzionalità epatica e di disfunzione epatica è stata osservata nei pazienti asiatici (in particolare giapponesi) trattati con Stivarga rispetto a pazienti caucasici. I pazienti asiatici trattati con Stivarga negli studi clinici provenivano prevalentemente dall'Asia orientale (~90%). Sono disponibili limitati dati relativi all'uso di regorafenib nella popolazione dei pazienti di colore. Non è, comunque, necessario alcun aggiustamento della dose in base all'appartenenza etnica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Stivarga nella popolazione pediatrica per l'indicazione carcinoma metastatico del colon-retto.

La sicurezza e l'efficacia di regorafenib nei pazienti di età inferiore ai 18 anni nell'indicazione tumori stromali gastrointestinali (GIST) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Stivarga nella popolazione pediatrica per l'indicazione epatocarcinoma.

Modo di somministrazione

Stivarga è per uso orale.

Stivarga dev'essere assunto ogni giorno alla stessa ora. Le compresse devono essere deglutite intere, con un po' d'acqua, dopo un pasto leggero contenente meno del 30% di lipidi. Un esempio di pasto leggero (a basso contenuto di lipidi) comprende 1 porzione di cereali (circa 30 g), 1 bicchiere di latte scremato, 1 fetta di pane tostato con marmellata, 1 bicchiere di succo di mela e 1 tazza di caffè o tè (520 calorie, 2 g di lipidi).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Effetti sul fegato

Nei pazienti trattati con Stivarga sono state frequentemente osservate alterazioni degli indici di funzionalità epatica (alanina-aminotransferasi [ALT], aspartato-aminotransferasi [AST] e bilirubina). In una piccola percentuale di pazienti sono state osservate alterazioni severe (grado 3-4) e compromissione epatica con manifestazioni cliniche (inclusi casi con esito fatale) (vedere paragrafo 4.8).

Negli studi clinici è stata osservata una maggiore incidenza di alterazioni severe degli indici di funzionalità epatica e di disfunzione epatica nei pazienti asiatici (in particolare giapponesi) trattati con Stivarga rispetto ai pazienti caucasici (vedere paragrafo 4.2).

Si consiglia di effettuare le analisi di funzionalità epatica (ALT, AST e bilirubina) prima d'iniziare il trattamento con Stivarga e di monitorare strettamente il paziente (almeno ogni due settimane) nei primi 2 mesi di trattamento. In seguito, il monitoraggio deve proseguire con cadenza almeno mensile ed in base alle esigenze cliniche.

Regorafenib è un inibitore della uridindifosfato-glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1 (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti con sindrome di Gilbert può manifestarsi una lieve iperbilirubinemia indiretta (non coniugata).

Per i pazienti che presentano un peggioramento degli indici di funzionalità epatica considerato correlato al trattamento con Stivarga (cioè senza altra causa evidente, come colestasi postepatica o progressione della malattia), devono essere seguite le indicazioni sulle modifiche di dose e sul monitoraggio riportate nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Regorafenib è eliminato principalmente per via epatica.

Si raccomanda uno stretto monitoraggio generale dei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2). L'uso di Stivarga non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica (Child-Pugh C), perché Stivarga non è stato studiato in questa popolazione e l'esposizione potrebbe essere aumentata in questi pazienti.

Infezioni

Stivarga è stato associato ad un'aumentata incidenza di eventi infettivi, alcuni dei quali fatali (vedere paragrafo 4.8).

Nei casi di peggioramenti degli eventi infettivi, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Stivarga.

Emorragia

Stivarga è stato associato a un aumento dell'incidenza di eventi emorragici, alcuni dei quali hanno avuto esito fatale (vedere paragrafo 4.8). L'emocromo ed i parametri di coagulazione devono essere monitorati nei pazienti con condizioni predisponenti alle emorragie e nei pazienti trattati congiuntamente con anticoagulanti (ad es. warfarin e fenprocumone) o con altri medicinali che aumentano il rischio emorragico. Nei pazienti con cirrosi epatica, uno standard di cura da eseguire prima di iniziare il trattamento con Stivarga è lo screening per valutare la presenza di varici esofagee e il loro eventuale trattamento. In caso di emorragie severe che richiedono un intervento medico urgente dev'essere presa in considerazione l'interruzione definitiva del trattamento con Stivarga.

Perforazione e fistola gastrointestinale

Nei pazienti trattati con Stivarga sono state osservate perforazioni (anche con esito fatale) e fistole gastrointestinali (vedere paragrafo 4.8). È noto che tali eventi possono essere comuni complicanze correlate alla patologia nei pazienti con neoplasie maligne intraddominali. Nei pazienti che sviluppano perforazione o fistola gastrointestinale si raccomanda l'interruzione del trattamento con Stivarga.

Ischemia cardiaca ed infarto cardiaco

Stivarga è stato associato a un aumento dell'incidenza di ischemia e infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con angina instabile o angina di nuova insorgenza (entro 3 mesi dall'inizio della terapia con Stivarga), infarto miocardico recente (entro 6 mesi dall'inizio della terapia con Stivarga) e quelli con scompenso cardiaco di grado 2 o superiore secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA) sono stati esclusi dagli studi clinici.

I pazienti con anamnesi di cardiopatia ischemica devono essere monitorati in relazione ai segni ed ai sintomi clinici d'ischemia miocardica. Nei pazienti che sviluppano ischemia e/o infarto cardiaco si raccomanda di interrompere il trattamento con Stivarga fino alla risoluzione della patologia. La decisione di riprendere la terapia con Stivarga dev'essere basata su un'attenta valutazione dei potenziali benefici e dei rischi nel singolo paziente. In assenza di risoluzione, il trattamento con Stivarga dev'essere definitivamente interrotto.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (SEPR)

In associazione al trattamento con Stivarga sono stati riportati casi di SEPR (vedere paragrafo 4.8). I segni e sintomi di SEPR comprendono convulsioni, cefalea, alterazioni dello stato mentale, disturbi visivi o cecità corticale, con o senza ipertensione associata. La diagnosi di SEPR richiede la conferma tramite acquisizione di immagini cerebrali. Nei pazienti che sviluppano SEPR si consigliano l'interruzione del trattamento con Stivarga, il controllo dell'ipertensione ed un trattamento di supporto per gli altri sintomi.

Ipertensione arteriosa

Stivarga è stato associato a un aumento dell'incidenza di ipertensione arteriosa (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa dev'essere controllata prima di iniziare il trattamento con Stivarga. Si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa e di trattare l'ipertensione in accordo con la normale pratica clinica. In caso di ipertensione severa o persistente nonostante un adeguato trattamento medico, la terapia dev'essere interrotta temporaneamente e/o la dose dev'essere ridotta a discrezione del medico (vedere paragrafo 4.2). In caso di crisi ipertensiva, il trattamento con Stivarga dev'essere interrotto.

Complicanze nel processo di cicatrizzazione

Poiché i medicinali con proprietà antiangiogeniche possono sopprimere od interferire con la cicatrizzazione delle ferite, per precauzione si raccomanda l'interruzione temporanea del trattamento con Stivarga nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore. La decisione di riprendere la terapia con Stivarga dopo un intervento di chirurgia maggiore deve basarsi sul riscontro clinico di un'adeguata cicatrizzazione della ferita.

Tossicità dermatologica

La reazione cutanea mano-piede o Sindrome da Eritrodisestesia Palmo-Plantare (EPP) e l'eruzione cutanea rappresentano le reazioni avverse dermatologiche osservate più frequentemente con Stivarga (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici è stata osservata una maggiore incidenza di EPP nei pazienti asiatici (in particolare giapponesi) trattati con Stivarga rispetto ai pazienti caucasici (vedere paragrafo 4.2). Le misure preventive per l'EPP comprendono il controllo delle callosità e l'uso di calzature imbottite e guanti per evitare una pressione eccessiva a livello palmare e plantare. La gestione dell'EPP può comprendere l'utilizzo di creme cheratolitiche (ad es. creme a base di urea, acido salicilico od alfa-idrossiacido applicate in piccola quantità solo sulle aree affette) e creme idratanti (da applicare liberamente) per il sollievo della sintomatologia. Nei casi severi o persistenti devono essere prese in considerazione la riduzione della dose e/o l'interruzione temporanea del trattamento con Stivarga, oppure l'interruzione definitiva del trattamento con Stivarga (vedere paragrafo 4.2).

Alterazioni delle analisi biochimiche e metaboliche di laboratorio

Stivarga è stato associato ad un aumento dell'incidenza di anomalie elettrolitiche (comprendenti ipofosfatemia, ipocalcemia, iponatriemia ed ipopotassiemia) e di anomalie metaboliche (comprendenti aumenti dell'ormone stimolante la tiroide, della lipasi e dell'amilasi). Tali anomalie sono generalmente di entità da lieve a moderata, non associate a manifestazioni cliniche e non richiedono abitualmente interruzioni o riduzioni della dose. Durante il trattamento con Stivarga si raccomanda il monitoraggio dei parametri biochimici e metabolici e, se necessario, un'adeguata terapia sostitutiva conforme alla comune pratica clinica. Una riduzione della dose o l'interruzione temporanea o definitiva del trattamento con Stivarga devono essere prese in considerazione in caso di anomalie significative persistenti o ricorrenti (vedere paragrafo 4.2).

Informazioni importanti su alcuni componenti

Questo medicinale contiene 55.8 mg di sodio per dose giornaliera da 160 mg, equivalente al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ogni dose giornaliera da 160 mg contiene 1,68 mg di lecitina (derivata dalla soia).

Precauzioni specifiche per la patologia – epatocarcinoma (*Hepato Cellular Carcinoma, HCC*)

Nello studio registrativo di fase III controllato verso placebo, i pazienti hanno ricevuto una terapia precedente con sorafenib. Vi sono dati insufficienti in pazienti che hanno interrotto la terapia con sorafenib per tossicità relativa a sorafenib o che hanno tollerato solo una dose ridotta (< 400 mg al giorno). In questi pazienti la tollerabilità di Stivarga non è stata stabilita.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori di CYP3A4 e UGT1A9 / induttori di CYP3A4

I dati *in vitro* indicano che regorafenib è metabolizzato dal citocromo CYP3A4 e dall'uridina difosfato glucuronosil transferasi UGT1A9.

La somministrazione di ketoconazolo (400 mg per 18 giorni), un inibitore potente di CYP3A4, con una singola dose di regorafenib (160 mg il giorno 5) ha aumentato l'esposizione media a regorafenib (AUC) del 33% circa e ridotto l'esposizione media ai metaboliti attivi, M-2 (N-ossido) e M-5 (N-ossido e N-desmetil), del 90% circa. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di inibitori potenti dell'attività di CYP3A4 (ad es. claritromicina, succo di pompelmo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, telitromicina e voriconazolo), perché il loro effetto sull'esposizione a regorafenib e ai suoi metaboliti allo steady-state non è stato studiato.

Durante il trattamento con regorafenib dev'essere evitata la somministrazione concomitante di un inibitore potente di UGT1A9 (ad es. acido mefenamico, diflunisal e acido niflumico), perché il loro effetto sull'esposizione a regorafenib e ai suoi metaboliti allo steady state non è stato studiato.

La somministrazione di rifampicina (600 mg per 9 giorni), un induttore potente di CYP3A4, con una singola dose di regorafenib (160 mg il giorno 7) ha ridotto l'AUC di regorafenib del 50% circa e aumentato di 3-4 volte l'esposizione media al metabolita attivo M-5, mentre non ha modificato l'esposizione al metabolita attivo M-2. Anche altri induttori potenti di CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital ed erba di San Giovanni) possono aumentare il metabolismo di regorafenib. L'uso di induttori potenti di CYP3A4 dev'essere evitato, oppure dev'essere preso in considerazione l'utilizzo concomitante di un medicinale alternativo che non induca, o induca in misura minima, il CYP3A4.

Substrati di UGT1A1 e UGT1A9

I dati *in vitro* indicano che regorafenib e il suo metabolita attivo M-2 inibiscono la glucuronidazione mediata da UGT1A1 e UGT1A9, mentre M-5 inibisce solo UGT1A1 a concentrazioni raggiunte *in vivo* allo steady state. La somministrazione di regorafenib con un'interruzione di 5 giorni prima della somministrazione di irinotecan ha aumentato del 44% circa l'AUC di SN-38, un substrato di

UGT1A1 e metabolita attivo di irinotecan. È stato inoltre osservato un aumento dell'AUC di irinotecan, pari al 28% circa. Ciò indica che la somministrazione congiunta di regorafenib può aumentare l'esposizione sistemica ai substrati di UGT1A1 e UGT1A9.

Substrati della Proteina di Resistenza del Tumore alla Mammella (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) e della P-glicoproteina

La somministrazione di regorafenib (160 mg per 14 giorni) prima della somministrazione di una singola dose di rosuvastatina (5 mg), un substrato della BCRP, ha portato ad un aumento di 3,8 volte dell'esposizione media (AUC) di rosuvastatina e all'aumento di 4,6 volte della C_{max} .

Questo indica che la co-somministrazione di regorafenib potrebbe aumentare la concentrazione plasmatica di altri substrati della BCRP concomitanti (es. metotrexato, fluvastatina, atorvastatina). Pertanto è raccomandato uno stretto monitoraggio del paziente riguardo a segni e sintomi di un' aumentata esposizione ai substrati della BCRP.

Dati clinici indicano che regorafenib non ha effetti sulla farmacocinetica della digossina e pertanto può essere utilizzato in concomitanza con i substrati della P-glicoproteina, come la digossina, senza un' interazione farmaceutica clinicamente significativa.

Inibitori della P-glicoproteina e di BCRP/Induttori della P-glicoproteina e di BCRP

Gli studi *in vitro* indicano che i metaboliti attivi M-2 e M-5 sono substrati della P-glicoproteina e di BCRP. Gli inibitori e gli induttori di BCRP e della P-glicoproteina possono interferire con l'esposizione di M-2 e M-5. La rilevanza clinica di questi dati non è nota (vedere sezione 5.2).

Substrati selettivi delle isoforme CYP

I dati *in vitro* indicano che regorafenib è un inibitore competitivo del citocromo CYP2C8 (valore K_i di 0,6 micromolare), CYP2C9 (valore K_i di 4,7 micromolare), CYP2B6 (valore K_i di 5,2 micromolare) a concentrazioni raggiunte *in vivo* allo steady state (picco di concentrazione plasmatica di 8,1 micromolare). La potenza inibitoria *in vitro* nei confronti di CYP3A4 (valore K_i di 11,1 micromolare) e CYP2C19 (valore K_i di 16,4 micromolare) si è dimostrata meno pronunciata.

È stato condotto uno studio clinico basato su substrati sonda, volto a valutare l'effetto della somministrazione di 160 mg di regorafenib per 14 giorni sulla farmacocinetica dei substrati sonda di CYP2C8 (rosiglitazone), CYP2C9 (S-warfarin), CYP2C19 (omeprazolo) e CYP3A4 (midazolam).

I dati farmacocinetici indicano che regorafenib può essere somministrato concomitantemente a substrati di CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C19 senza che si verifichi un' interazione farmacologica clinicamente rilevante (vedere anche paragrafo 4.4).

Antibiotici

Il profilo concentrazione-tempo indica che regorafenib ed i suoi metaboliti possono essere soggetti al circolo enteroepatico (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di neomicina, un agente antimicrobico a basso assorbimento usato per eradicare la microflora gastrointestinale (che può interferire con il circolo enteroepatico di regorafenib), non ha effetto sull'esposizione a regorafenib, ma è stata osservata una diminuzione di circa l'80% nell'esposizione ai metaboliti attivi M-2 e M-5 che hanno dimostrato *in vitro* e *in vivo* un'attività farmacologica comparabile a quella di regorafenib. La rilevanza clinica di questa interazione con la neomicina non è nota ma è possibile che l'efficacia di regorafenib risulti ridotta.

Interazioni farmacocinetiche con altri antibiotici non sono state studiate.

Sostanze sequestranti gli acidi biliari

Regorafenib, M-2 e M-5 possono essere soggetti a circolazione enteroepatica (vedere paragrafo 5.2). Le sostanze sequestranti i sali biliari, come la colestiramina e cholestigel, possono interagire con regorafenib formando un complesso insolubile che può influenzare l'assorbimento (o il

riassorbimento), causando così potenzialmente una diminuzione dell'esposizione. Il significato clinico di questa potenziale interazione non è noto, ma può comportare una diminuzione dell'efficacia di regorafenib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono essere informate che regorafenib può causare danni al feto..

Le donne in età fertile e gli uomini devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 8 settimane dopo il termine della terapia.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di regorafenib in donne in gravidanza.

Sulla base del suo meccanismo d'azione, si ritiene che regorafenib possa indurre danni al feto se somministrato durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Stivarga non dev'essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario e dopo un'attenta valutazione del beneficio per la donna e del rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se regorafenib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Nel ratto, regorafenib e i suoi metaboliti sono escreti nel latte. Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Regorafenib può compromettere la crescita e lo sviluppo del lattante (vedere paragrafo 5.3).

L'allattamento con latte materno dev'essere interrotto durante il trattamento con Stivarga.

Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di Stivarga sulla fertilità umana. I risultati degli studi sugli animali indicano che regorafenib può compromettere la fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Stivarga sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se i pazienti manifestano sintomi che riducono la loro capacità di concentrazione e di reazione durante il trattamento con Stivarga, è opportuno che non guidino veicoli e non usino macchinari fino alla scomparsa di tale effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di Stivarga si basa sui dati ottenuti da oltre 4.800 pazienti trattati in studi clinici, comprensivi dei dati di fase III, controllati verso placebo, relativi a 636 pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto (*Metastatic Colorectal Cancer, CRC*), a 132 pazienti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) e a 374 pazienti con epatocarcinoma (HCC).

Il profilo di sicurezza di regorafenib in questi studi è coerente con i risultati di sicurezza di uno studio di fase III B condotto su 2.872 pazienti con tumore metastatico del colon-retto in progressione dopo trattamento con terapie standard.

Le reazioni avverse al farmaco **più gravi** nei pazienti trattati con Stivarga sono danno epatico severo, emorragia, perforazione gastrointestinale e infezione.

Le reazioni avverse al farmaco osservate con **maggiore frequenza** ($\geq 30\%$) nei pazienti trattati con Stivarga sono dolore, reazione cutanea mano-piede, astenia/affaticamento, diarrea, riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo, ipertensione e infezione.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse da farmaco segnalate negli studi clinici in pazienti trattati con Stivarga sono riportate nella Tabella 3. Esse sono classificate in base alla classificazione per sistemi ed organi e viene utilizzato il termine MedDRA più adatto per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le patologie correlate.

Le reazioni avverse al farmaco sono raggruppate in base alla frequenza. Le frequenze sono definite secondo le convenzioni seguenti: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Reazioni avverse da farmaco (adverse drug reactions - ADRs) riportate negli studi clinici nei pazienti trattati con Stivarga

| Classificazione per sistemi e organi (MedDRA) | Molto comune | Comune | Non comune | Raro |
|---|---|---|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | Infezione* | | | |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | | | | Cheratoacantoma/ carcinoma cutaneo a cellule squamose |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Trombocitopenia Anemia | Leucopenia | | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Reazione di ipersensibilità | |
| Patologie endocrine | | Ipotiroidismo | | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo | Ipopotassiemia Ipo fosfatemia Ipocalcemia Iponatriemia Ipomagnesiemia Iperuricemia Disidratazione | | |
| Patologie del sistema nervoso | | Cefalea Tremore Neuropatia periferica | | Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (SEPR) |
| Patologie cardiache | | | Infarto miocardico Ischemia miocardica | |
| Patologie vascolari | Emorragia* Ipertensione | | Crisi ipertensiva | |
| Patologie respiratorie, toraciche e | Disfonia | | | |

| Classificazione per sistemi e organi (MedDRA) | Molto comune | Comune | Non comune | Raro |
|--|---|--|---|---|
| mediastiniche | | | | |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea Stomatite Vomito Nausea | Disturbi del gusto Secchezza della bocca Reflusso gastroesofageo Gastroenterite | Perforazione gastrointestinale* Fistola gastrointestinale Pancreatite | |
| Patologie epatobiliari | Iperbilirubinemia Aumento delle transaminasi | | Danno epatico severo*# | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Reazione cutanea mano-piede** Eruzione cutanea | Alopecia Cute secca Eruzione cutanea esfoliativa | Disturbi ungueali Eritema multiforme | Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Spasmi muscolari | | |
| Patologie renali e urinarie | | Proteinuria | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Astenia/ affaticamento Dolore Febbre Infiammazione delle mucose | | | |
| Esami diagnostici | Calo ponderale | Aumento dell'amilasi Aumento della lipasi INR anomalo | | |

* sono stati segnalati casi fatali

** sindrome da eritrodiseestesia palmoplantare nella terminologia MedDRA

in base ai criteri di danno epatico indotto da farmaci (*drug-induced liver injury*, DILI) del gruppo di lavoro internazionale DILI

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Nella maggior parte dei casi di danno epatico severo, la disfunzione epatica è insorta entro i primi due mesi di terapia ed è stata caratterizzata da danno epatocellulare con aumento delle transaminasi >20 volte il LSN, seguito dall'aumento della bilirubina. Negli studi clinici, una maggior incidenza di danno epatico severo con esito fatale è stata osservata nei pazienti giapponesi trattati con Stivarga (~1.5%) rispetto ai pazienti non giapponesi (<0.1%).

Negli studi di fase III controllati verso placebo, l'incidenza complessiva di emorragia è stata pari al 18,2% nei pazienti trattati con Stivarga e al 9,5% nei pazienti che hanno ricevuto placebo. La maggior parte degli eventi emorragici nei pazienti trattati con Stivarga è stata di entità da lieve a moderata

(grado 1 e 2: 15,2%), soprattutto epistassi (6,1%). L'esito fatale nei pazienti trattati con Stivarga è stato non comune (0,7%) ed ha incluso eventi cerebrali, respiratori, gastrointestinali e genitourinari.

Negli studi di fase III controllati verso placebo, le infezioni sono state osservate con maggiore frequenza nei pazienti trattati con Stivarga rispetto ai pazienti a cui è stato somministrato il placebo (qualsiasi grado: 31,6% vs. 17,2%). La maggior parte delle infezioni osservate nei pazienti trattati con Stivarga è stata di entità da lieve a moderata (grado 1 e 2: 23,0%) e includevano infezioni delle vie urinarie (5,7%), rinofaringite (4,0%), micosi mucocutanee e sistemiche (3,3%) e polmoniti (2,6%). Esiti fatali associati ad infezioni sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati con Stivarga (1,0%) rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (0,3%) e si è trattato principalmente di eventi respiratori.

Negli studi di fase III controllati verso placebo, l'incidenza complessiva della reazione cutanea mano-piede è stata più alta nei pazienti trattati con Stivarga in confronto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (tutti i gradi: 51,4% vs 6,5% per CRC, 66,7% vs 15,2% per GIST e 51,6% vs 7,3% per HCC). La maggior parte dei casi di reazione cutanea mano-piede nei pazienti trattati con Stivarga si è manifestata nel primo ciclo di trattamento ed è stata di entità da lieve a moderata (grado 1 e 2: 34,3% per CRC, 44,7% per GIST e 39,3% per HCC). L'incidenza della reazione cutanea mano-piede di grado 3 è stata del 17,1% (CRC), del 22,0% (GIST) e del 12,3% (HCC). L'incidenza complessiva della reazione cutanea mano-piede (74,8% per CRC, 88,2% per GIST e 67,1% per HCC) è stata più alta nei pazienti asiatici trattati con Stivarga rispetto ai pazienti delle altre etnie. Nei pazienti asiatici l'incidenza della reazione cutanea mano-piede di grado 3 è stata del 20,5% (per CRC), del 23,5% (per GIST) e del 13,5 (per HCC) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Negli studi di fase III controllati verso placebo, l'incidenza complessiva dell'ipertensione è stata più alta nei pazienti trattati con Stivarga rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (29,6% vs 7,5% per CRC, 60,6% vs 25,8% per GIST e 31,0% vs 6,2% per HCC). La maggior parte dei casi d'ipertensione nei pazienti trattati con Stivarga si è manifestata nel primo ciclo di trattamento ed è stata di entità da lieve a moderata (grado 1 e 2: 20,9% per CRC, 31,8% per GIST e 15,8% per HCC). L'incidenza di ipertensione di grado 3 è stata del 8,7% (CRC), del 28,0% (GIST) e del 15,2% (HCC). Un caso di ipertensione di grado 4 è stato segnalato nello studio GIST.

Negli studi di fase III controllati verso placebo, l'incidenza complessiva di proteinuria correlata al trattamento è stata del 9,1% nei pazienti trattati con Stivarga, rispetto al 1,9% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. Di questi eventi, il 35,6% nel braccio con Stivarga ed il 54,5% nel braccio con placebo sono stati riportati come "non guariti/non risolti".

Complessivamente in tutti gli studi clinici, gli eventi costituiti da disturbi cardiaci (di qualsiasi grado) sono stati segnalati più frequentemente (13,7% vs. 6,5%) nei pazienti trattati con Stivarga di età pari o superiore a 75 anni (N=410) in confronto ai pazienti trattati con Stivarga di età inferiore a 75 anni (N=4108).

Alterazioni dei test di laboratorio

Le alterazioni dei test di laboratorio correlate al trattamento, osservate negli studi di fase III controllati con placebo, sono riportate nella Tabella 4 e nella Tabella 4a (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 4: Alterazioni dei test di laboratorio correlate al trattamento, osservate nello studio di fase III controllato verso placebo in pazienti affetti da CRC metastatico (CORRECT), GIST (GRID) e epatocarcinoma (RESORCE)

| Parametro di laboratorio (in % di campioni analizzati) | mCRC (CORRECT) | | | | GIST (GRID) | | | | HCC (RESORCE) | | | |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | Stivarga più BSC (n= 500) | Placebo più BSC (n=253) | Stivarga più BSC (n= 500) | Placebo più BSC (n=253) | Stivarga più BSC (n= 132) | Placebo più BSC (n= 66) | Stivarga più BSC (n=132) | Placebo più BSC (n= 66) | Stivarga più BSC (n= 374) | Placebo più BSC (n=193) | Stivarga più BSC (n= 374) | Placebo più BSC (n=193) |
| | Grade ^a | | | | Grade ^b | | | | Grade ^b | | | |
| | All Grades % | | Grade 3/4 % | | All Grades % | | Grade 3/4 % | | All Grades % | | Grade 3/4 % | |
| Patologie del Sistema emolinfopoietico | | | | | | | | | | | | |
| Riduzione dell'emoglobina | 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 |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | | | | | | | | | | |
| Ipocalcemia | 59,3 | 18,3 | 1,2 | 1,2 | 16,7 | 4,5 | 1,5 | 0 | 23,4 | 10,1 | 0,3 | 0 |
| Ipopotassiemia | 25,7 | 8,3 | 4,3 | 0,4 | 20,5 | 3,0 | 3,0 | 0 | 30,7 | 9,0 | 4,3 | 2,1 |
| Ipofosfatemia | 57,4 | 11,1 | 31,1 | 3,6 | 54,5 | 3,1 | 21,2 | 1,5 | 70,4 | 31,4 | 33,9 | 6,9 |
| Patologie epatobiliari | | | | | | | | | | | | |
| Iperbilirubinemia | 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 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 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 |
| Patologie renali e urinarie | | | | | | | | | | | | |
| Proteinuria | 83,6 | 61,0 | 1,8 | 0,8 | 59,2 | 52,5 | 3,1 | 3,4 | 51,0 | 36,5 | 16,7 | 3,1 |
| Esami diagnostici | | | | | | | | | | | | |
| Aumento dell' INR* | 23,7 | 16,6 | 4,2 | 1,6 | 9,3 | 12,5 | 1,6 | 4,7 | 44,4 | 35,4 | 0,7 | 2,1 |
| Aumento della Lipasi | 46,0 | 18,7 | 11,4 | 4,4 | 14,4 | 4,6 | 0,8 | 0 | 40,5 | 27,0 | 14,2 | 8,7 |
| Aumento dell' Amilasi | 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

* International normalized ratio

BSC = Migliore terapia di supporto (Best Supportive Care)

Rispetto allo studio a livello globale di fase III sul CRC (CORRECT), nel quale sono stati arruolati prevalentemente pazienti caucasici (~80%), l' aumento degli enzimi epatici è stato osservato con una maggiore incidenza nei pazienti trattati con Stivarga nello studio asiatico di fase III sul CRC (CONCUR), nel quale sono stati arruolati prevalentemente pazienti provenienti dall'Asia orientale (> 90 %).

Tabella 4a: Alterazioni dei test sugli enzimi epatici correlate al trattamento, osservate nello studio di fase III controllato verso placebo in pazienti asiatici affetti da CRC metastatico (CONCUR)

| Parametro di laboratorio (in % di campioni analizzati) | Stivarga più BSC [§] (N=136) | | | Placebo più BSC [§] (N=68) | | |
|--|--|-------------|-------------|--|-------------|-------------|
| | Qualsiasi grado* | Grado 3* | Grado 4* | Qualsiasi grado* | Grado 3* | Grado 4* |
| Aumento della bilirubina | 66,7 | 7,4 | 4,4 | 32,8 | 4,5 | 0,0 |
| Aumento dell'AST | 69,6 | 10,4 | 0,7 | 47,8 | 3,0 | 0,0 |
| Aumento dell'ALT | 54,1 | 8,9 | 0,0 | 29,9 | 1,5 | 0,0 |

§ Migliore terapia di supporto (*Best Supportive Care*)

* *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versione 4.0

Negli studi di fase III controllati verso placebo, le analisi relative all'ormone stimolante la tiroide (TSH) hanno evidenziato valori post-basale >LSN nel 34,6% dei pazienti trattati con Stivarga e nel 17,2% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. Valori TSH post-basale >4 volte il LSN sono stati segnalati nel 6,5% dei pazienti trattati con Stivarga e nello 1,3% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. Una concentrazione di triiodotironina libera (FT3) post-basale inferiore al limite inferiore della norma (<LIN) è stata osservata nel 29,2% dei pazienti trattati con Stivarga e nel 20,4% dei pazienti che hanno ricevuto un placebo. Una concentrazione di tiroxina libera (FT4) post-basale <LIN è stata osservata nell'8,1% dei pazienti trattati con Stivarga e nel 5,6% dei pazienti che hanno ricevuto il placebo. Complessivamente circa il 4,6% dei pazienti trattati con Stivarga ha sviluppato ipotiroidismo che ha richiesto trattamento ormonale sostitutivo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose più alta di Stivarga analizzata in ambito clinico è stata di 220 mg al giorno. Le reazioni avverse al farmaco osservate con maggiore frequenza a questa dose sono stati eventi dermatologici, disfonia, diarrea, infiammazione delle mucose, bocca secca, riduzione dell'appetito, ipertensione e affaticamento.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con Stivarga. In caso di sospetto sovradosaggio, il medico deve interrompere immediatamente il trattamento con Stivarga, avviare la miglior terapia di supporto ed osservare il paziente fino alla stabilizzazione clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi;
Codice ATC: L01XE21

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Regorafenib è un agente di disattivazione tumorale per uso orale che blocca efficacemente diverse protein-chinasi, comprese le chinasi coinvolte nell'angiogenesi tumorale (VEGFR1, -2, -3, TIE2), nell'oncogenesi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), nella metastasi (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e nell'immunità tumorale (CSF1R). In particolare, regorafenib inibisce la forma mutata di KIT, un importante *driver* oncogenico nei tumori stromali gastrointestinali, bloccando quindi la proliferazione delle cellule tumorali. Negli studi preclinici, regorafenib ha dimostrato una potente attività antineoplastica, probabilmente mediata dai suoi effetti antiangiogenici e antiproliferativi, nei confronti di un ampio spettro di modelli tumorali, compresi quelli del colon-retto, quelli stromali gastrointestinali ed epatocellulari. Inoltre, è stato dimostrato che regorafenib riduce i livelli di macrofagi associati al tumore e possiede effetti antimetastatici *in vivo*. I principali metaboliti umani (M-2 ed M-5) presentano un'efficacia paragonabile a regorafenib in modelli *in vitro* e *in vivo*.

Efficacia e sicurezza clinica

Carcinoma metastatico del colon-retto (CRC)

L'efficacia e la sicurezza clinica di Stivarga sono state analizzate in uno studio di fase III internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (CORRECT) in pazienti affetti da carcinoma metastatico del colon-retto progredito dopo il fallimento della terapia standard.

L'*endpoint* primario di efficacia è stato la sopravvivenza globale (*Overall Survival, OS*). Gli *endpoint* secondari sono stati la sopravvivenza libera da progressione di malattia (*Progression-Free Survival, PFS*), il tasso di risposta tumorale obiettiva (*Objective Tumour Response Rate, ORR*) ed il tasso di controllo della malattia (*Disease Control Rate, DCR*).

Complessivamente, 760 pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere 160 mg di regorafenib (4 compresse di Stivarga contenenti 40 mg di regorafenib ciascuna) da assumersi una volta al giorno per via orale (N=505) in aggiunta alla migliore terapia di supporto (*Best Supportive Care, BSC*), oppure un placebo corrispondente (N=255) in aggiunta alla BSC per 3 settimane seguite da 1 settimana senza terapia. La dose giornaliera media di regorafenib è stata di 147 mg.

I pazienti hanno proseguito la terapia fino alla progressione della malattia od alla comparsa di tossicità inaccettabile. Un'analisi preliminare predefinita di efficacia è stata condotta dopo che sono stati registrati 432 decessi. Lo studio è proseguito in aperto dopo che nell'analisi preliminare sulla OS è stato superato il limite di efficacia prespecificato.

I 760 pazienti randomizzati avevano un'età mediana di 61 anni, il 61% era di sesso maschile, il 78% era caucasico e tutti i pazienti presentavano un *performance status* ECOG (PS) al basale di 0 o 1. Un PS ≥ 2 è stato osservato durante il trattamento con Stivarga nell'11,4% dei pazienti. La durata mediana di trattamento e la dose giornaliera, oltre che la percentuale di modifica della dose e di riduzione della dose, sono state simili a quanto osservato nei pazienti con PS ≥ 2 che hanno ricevuto il placebo (8,3%). La maggior parte dei pazienti con PS ≥ 2 ha interrotto il trattamento per progressione di malattia. Le sedi tumorali primitive erano colon (65%), retto (29%) ed entrambi (6%). Una mutazione del gene KRAS è stata osservata nel 57% dei pazienti all'ingresso nello studio.

La maggior parte dei pazienti (52%) aveva ricevuto in precedenza un massimo di 3 linee di trattamento per la patologia metastatica, comprendenti la chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF e, nei pazienti senza mutazione del gene KRAS, una terapia anti-EGFR.

L'aggiunta di Stivarga alla BSC ha prolungato la sopravvivenza in misura significativa in confronto al placebo più BSC con un p value di 0,005178 dal log rank test stratificato, un hazard ratio di 0,774 [IC 95% 0,636; 0,942] ed una OS mediana di 6,4 mesi vs. 5,0 mesi (vedere Tabella 5 e Figura 1). La PFS è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati con Stivarga più BSC (hazard ratio: 0,494, p<0,000001, vedere Tabella 6). La percentuale di risposta (risposta completa o risposta parziale) è stata rispettivamente dell'1% e 0,4% per i pazienti trattati con Stivarga e con placebo (p=0,188432, 1-sided). Il DCR (risposta completa o risposta parziale o malattia stabile) è stata significativamente maggiore nei pazienti trattati con Stivarga (41,0% vs. 14,9%, p<0,000001, 1-sided).

Tabella 5: Risultati di efficacia dello studio CORRECT

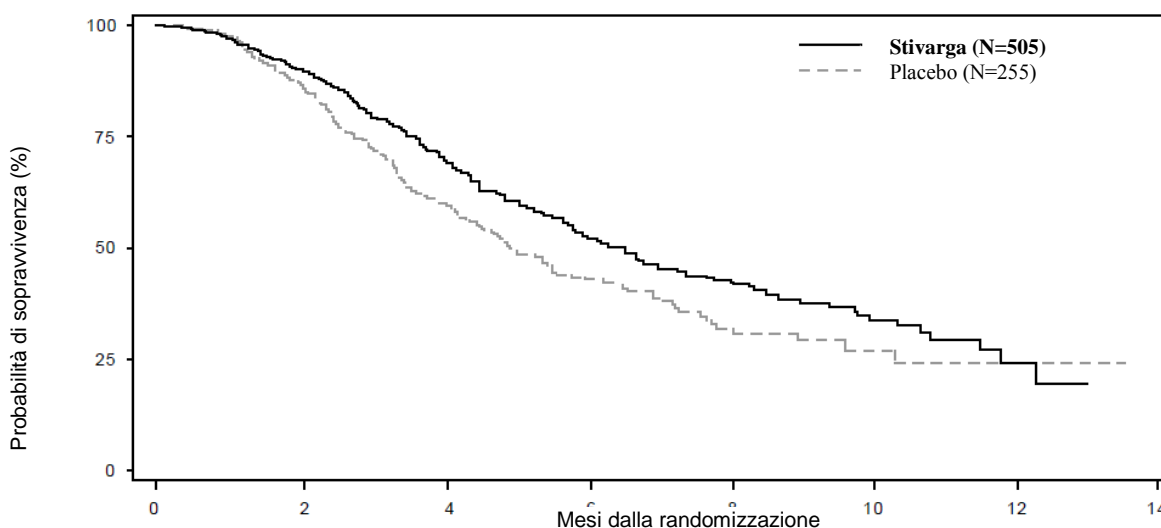
| Parametro di efficacia | Hazard ratio* (IC 95%) | Valore p (unidirezionale) | Mediana (IC 95%) | |
|------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | | | Stivarga più BSC§ (N=505) | Placebo più BSC§ (N=255) |
| OS | 0,774 (0,636; 0,942) | 0,005178 | 6,4 mesi (5,9; 7,3) | 5,0 mesi (4,4; 5,8) |
| PFS** | 0,494 (0,419; 0,582) | <0,000001 | 1,9 mesi (1,9; 2,1) | 1,7 mesi (1,7; 1,7) |

§ Migliore terapia di supporto (*Best Supportive Care*)

* Hazard ratio < 1 a favore di Stivarga

** sulla base della valutazione della risposta tumorale da parte dello sperimentatore

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier dell' OS



| Pazienti a rischio | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 |
|--------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|
| Stivarga | 452 | 352 | 187 | 93 | 33 | 7 | |
| Placebo | 221 | 150 | 75 | 32 | 9 | 3 | |

L'analisi di sottogruppo dell' OS e della PFS in base all'età (<65; ≥65), al sesso, all'ECOG PS, alla localizzazione della malattia primitiva, al tempo trascorso dalla prima diagnosi di malattia metastatica, a precedenti trattamenti antitumorali, a precedenti linee di trattamento per la malattia metastatica ed allo stato mutazionale del gene KRAS è risultata a favore del trattamento con regorafenib rispetto al regime con placebo.

L'analisi di sottogruppo in base ai dati storici della mutazione del gene KRAS ha mostrato un effetto sull'OS favorevole a regorafenib rispetto al placebo in pazienti con tumori senza mutazione del gene KRAS, mentre un effetto numericamente inferiore è stato osservato nei pazienti con tumori con mutazione del gene KRAS; l'effetto del trattamento sulla PFS si è osservato a favore di regorafenib indipendentemente dallo stato della mutazione del gene KRAS. L'hazard ratio (95% CI) dell' OS è stato 0,653 (0,476 - 0,895) per pazienti con tumori senza mutazione del gene KRAS e 0,867 (0,670 - 1,123) per pazienti con tumori con mutazione del gene KRAS, senza evidenza di eterogeneità nell'effetto del trattamento (test d'interazione non significativo). L'hazard ratio (95% CI) della PFS è stato 0,475 (0,362 - 0,623) per pazienti con tumori senza mutazione del gene KRAS e 0,525 (0,425 - 0,649) per pazienti con tumori con mutazione del gene KRAS.

In un secondo studio di fase III internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (CONCUR), l'efficacia e la sicurezza di Stivarga sono state valutate in 204 pazienti asiatici pretrattati (>90% provenienti dall'Asia orientale) affetti da carcinoma metastatico del colon-retto e con malattia in progressione dopo fallimento della chemioterapia a base di fluoropirimidina. Solo il 59,5% dei pazienti arruolati nello studio CONCUR era stato precedentemente trattato anche con farmaci diretti contro VEGF o EGFR. L'endpoint primario di efficacia era l'OS. L'aggiunta di Stivarga alla BSC ha prolungato la sopravvivenza in misura significativa rispetto al placebo più BSC, con un hazard ratio di 0,550 ($p=0,000159$ log rank test stratificato) e una OS mediana di 8,8 mesi vs. 6,3 mesi [IC 95% 0,395; 0,765]. Anche la PFS è stata prolungata in misura significativa nei pazienti che ricevevano Stivarga più BSC (hazard ratio: 0,311; $p<0,000001$), PFS mediana 3,2 mesi con Stivarga vs. 1,7 mesi con placebo. Il profilo di sicurezza di Stivarga più BSP nello studio CONCUR è stato coerente con il profilo di sicurezza osservato nello studio CORRECT.

Tumori stromali gastrointestinali (GIST)

L'efficacia e la sicurezza clinica di Stivarga sono state determinate in uno studio di fase III internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (GRID), condotto in pazienti affetti da tumori stromali gastrointestinali (GIST) precedentemente trattati con 2 inibitori della tirosin-chinasi (imatinib e sunitinib).

L'analisi dell'endpoint primario di efficacia, la sopravvivenza libera da progressione di malattia (*progression-free survival*, PFS), è stata condotta dopo 144 eventi di PFS (valutazione centralizzata in cieco). Sono stati valutati anche gli endpoint secondari, comprendenti il tempo alla progressione (*time to progression*, TTP) e la sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) (analisi ad interim).

Complessivamente, 199 pazienti con GIST sono stati randomizzati 2:1 a ricevere 160 mg di regorafenib più la migliore terapia di supporto (*best supportive care*, BSC; N=133) una volta al giorno, per via orale, oppure il placebo corrispondente più la BSC (N=66) per 3 settimane seguite da 1 settimana senza terapia. La dose giornaliera media di regorafenib è stata di 140 mg.

I pazienti hanno proseguito la terapia fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile. Ai pazienti che ricevevano il placebo e che hanno manifestato progressione della malattia è stato offerto regorafenib in aperto (opzione del trattamento cross-over). Ai pazienti che ricevevano regorafenib e che hanno manifestato progressione della malattia, per i quali, a giudizio dello sperimentatore, il trattamento con regorafenib forniva un beneficio clinico, è stata offerta la possibilità di proseguire il trattamento con regorafenib in aperto.

I 199 pazienti randomizzati avevano un'età media di 58 anni, il 64% era di sesso maschile, il 68% era di razza caucasica e tutti i pazienti presentavano un *performance status* (PS) ECOG al basale di 0 o 1. Il tempo mediano complessivo dalla progressione o dalla recidiva più recente alla randomizzazione è stato di 6 settimane.

Regorafenib più BSC ha determinato una PFS significativamente più lunga in confronto a placebo più BSC, con un hazard ratio di 0,268 [IC 95% 0,185; 0,388] e una PFS mediana di 4,8 mesi vs. 0,9 mesi ($p<0,000001$). Il rischio relativo di progressione della malattia o morte è stato ridotto approssimativamente del 73,2% nei pazienti trattati con regorafenib in confronto ai pazienti trattati con

placebo (vedere Tabella 6, Figura 2). L'aumento della PFS è stato costante indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla regione geografica, dalle linee di trattamento precedenti e dal PS ECOG.

Il TTP è stato significativamente più lungo nei pazienti che ricevevano regorafenib più BSC in confronto ai pazienti che ricevevano placebo più BSC, con un hazard ratio di 0,248 [IC 95% 0,170; 0,364] e un TTP mediano di 5,4 mesi vs. 0,9 mesi ($p < 0,000001$) (vedere Tabella 6).

L'hazard ratio dell'analisi OS è stato 0.772 (IC 95% 0,423; 1,408; $p = 0,199$; OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei bracci); l'85% dei pazienti inizialmente randomizzati al braccio placebo ha ricevuto trattamento con regorafenib post progressione. (vedere Tabella 6, Figura 3).

Tabella 6: Risultati di efficacia dello studio GRID

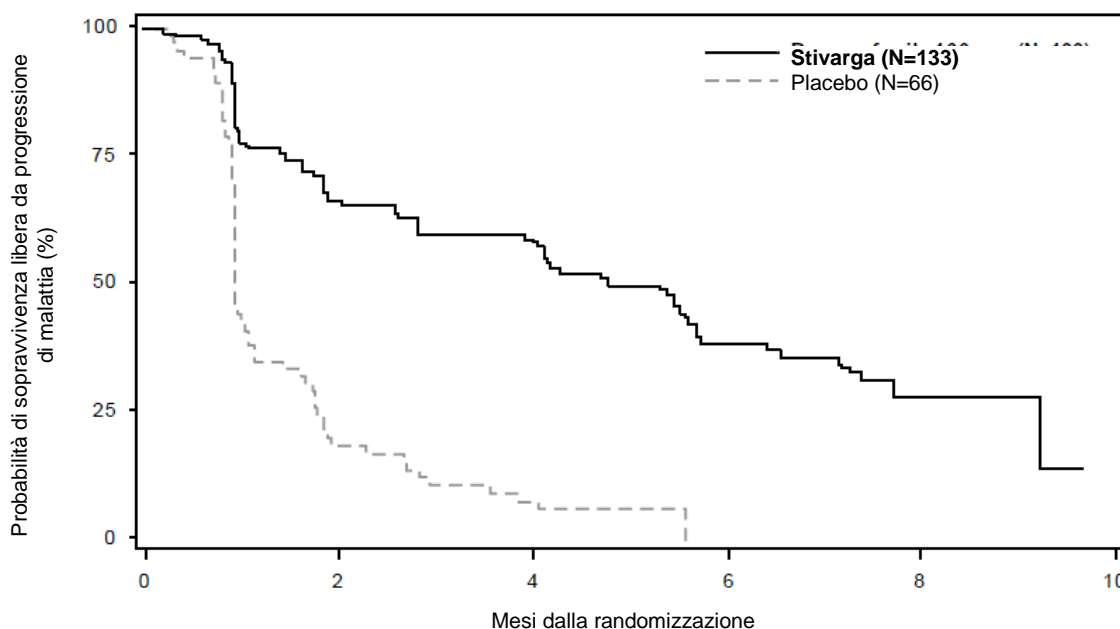
| Parametro di efficacia | Hazard Ratio* (IC 95%) | valore p (unidirezionale) | Mediana (IC 95%) | |
|------------------------|---------------------------|------------------------------|--|--|
| | | | Stivarga più BSC [§] (N=133) | Placebo più BSC [§] (N=66) |
| PFS | 0,268 (0,185; 0,388) | <0,000001 | 4,8 mesi (4,0; 5,7) | 0,9 mesi (0,9; 1,1) |
| TTP | 0,248 (0,170; 0,364) | <0,000001 | 5,4 mesi (4,1; 5,7) | 0,9 mesi (0,9; 1,1) |
| OS | 0,772 (0,423; 1,408) | 0,199 | NR** | NR** |

[§] Migliore terapia di supporto (*Best Supportive Care*)

* Hazard ratio <1 a favore di Stivarga

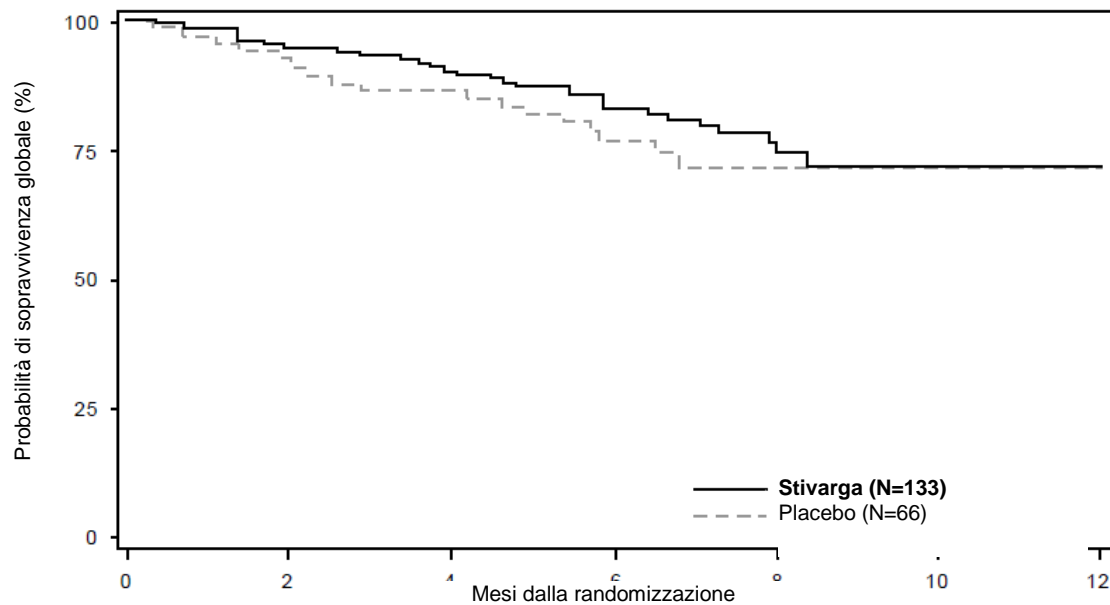
** NR: non raggiunta

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier della PFS



| | | | | |
|--------------------|----|----|----|---|
| Pazienti a rischio | | | | |
| Stivarga | 82 | 72 | 27 | 9 |
| Placebo | 12 | 5 | 0 | 0 |

Figura 3: Curva di Kaplan-Meier dell' OS



| Pazienti a rischio | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|----|----|----|---|--|
| Stivarga | | | | | | | |
| Placebo | 126 | 119 | 94 | 39 | 10 | 1 | |
| | 61 | 57 | 41 | 16 | 3 | 1 | |

Inoltre, 56 pazienti randomizzati a placebo più BSC hanno ricevuto Stivarga in aperto dopo il passaggio al trattamento cross-over in seguito alla progressione della malattia e un totale di 41 pazienti randomizzati a Stivarga più BSC ha proseguito il trattamento con Stivarga dopo la progressione della malattia. La PFS mediana secondaria (determinata tramite valutazione dello sperimentatore) è stata, rispettivamente, di 5,0 e 4,5 mesi.

Epatocarcinoma (Hepato Cellular Carcinoma, HCC)

L'efficacia e la sicurezza clinica di Stivarga sono stati valutati in uno studio internazionale di fase III (RESORCE) multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in pazienti con epatocarcinoma precedentemente trattati con sorafenib.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza globale (*Overall Survival, OS*). Gli endpoints secondari erano la Sopravvivenza libera da progressione di malattia (*Progression-Free Survival, PFS*), il tempo alla progressione (*Time To Progression, TTP*), il tasso di risposta tumorale obiettiva (*Objective Tumour Response Rate, ORR*) e il tasso di controllo di malattia (*Disease Control Rate, DCR*).

In totale, sono stati randomizzati 573 pazienti con HCC con rapporto 2:1 a ricevere o 160 mg di regorafenib per os una volta al giorno (n=379) più miglior trattamento di supporto (*Best Supportive Care, BSC*) o il corrispondente placebo (n=194) più BSC per 3 settimane di terapia, seguiti da una settimana senza terapia. La dose media giornaliera ricevuta di sorafenib è stata di 144 mg. I pazienti erano considerati eleggibili a partecipare allo studio se avevano manifestato una progressione radiologica di malattia durante il trattamento con sorafenib e se avevano conservato uno stato di funzionalità epatica Child-Pugh A. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti che hanno interrotto definitivamente la terapia con sorafenib a causa della tossicità correlata a sorafenib stesso o che hanno tollerato meno di 400 mg di sorafenib una volta al giorno prima di abbandonare la terapia. La randomizzazione veniva effettuata entro le 10 settimane successive all'ultimo trattamento con sorafenib. I pazienti hanno continuato la terapia con Stivarga fino alla progressione, clinica o

radiologica, di malattia o fino a comparsa di tossicità inaccettabile. Comunque i pazienti potevano proseguire la terapia con Stivarga anche dopo la progressione a discrezione dello sperimentatore.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano simili per i gruppi trattati con Stivarga e con placebo e vengono elencate di seguito per tutti i 573 pazienti randomizzati:

- Età media: 63 anni
- Maschi: 88%
- Caucasici: 36%, Asiatici: 41%
- ECOG Performance Status (PS) di 0: 66% o ECOG PS di 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Eziologia inclusa Epatite B (38%), Epatite C (21%), steatoepatite non alcolica (Non-Alcoholic Steato Hepatitis -NASH, 7%)
- Assenza sia d'invasione vascolare macroscopica che di diffusione extra epatica del tumore: 19%
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadio B: 13%; BCLC stadio C: 87%
- Embolizzazione transarteriale loco-regionale o procedure di chemoinfusione: 61%
- Radioterapia prima del trattamento con regorafenib: 15%
- Durata mediana del trattamento con sorafenib: 7,8 mesi

L'aggiunta di Stivarga alla BSC ha portato ad un miglioramento statisticamente significativo della OS rispetto a placebo più BSC con un hazard ratio di 0,624 [95% CI 0,498, 0,782], p=0,000017 log rank test stratificato, e ad una OS mediana di 10,6 mesi vs 7,8 mesi (vedere Tabella 7 e Figura 4).

Tabella 7: Risultati di efficacia dallo studio RESORCE

| Parametri di efficacia | Hazard Ratio* (IC 95%) | P-value (one-sided) | Mediana (IC 95%) | |
|------------------------|---------------------------|------------------------|--|---|
| | | | Stivarga più BSC [§] (N=379) | Placebo più BSC [§] (N=194) |
| OS | 0,624 (0,498,0,782) | 0,000017 | 10,6 mesi (9,1, 12,1) | 7,8 mesi (6,3, 8,8) |
| PFS ** | 0,453 (0,369, 0,555) | <0,000001 | 3,1 mesi (2,8, 4,2) | 1,5 mesi (1,4, 1,6) |
| TTP ** | 0,439 (0,355,0,542) | <0,000001 | 3,2 mesi (2,9, 4,2) | 1,5 mesi (1,4, 1,6) |
| | | | Percentuali | |
| ORR**# | NA | 0,003650 | 11% | 4% |
| DCR**# | NA | <0,000001 | 65% | 36% |

[§] Miglior terapia di supporto (Best Supportive Care)

* Hazard ratio < 1 a favore di Stivarga

** basato sulla valutazione dello sperimentatore della risposta del tumore secondo RECIST modificati

Tasso di risposta (Response rate- risposta completa o parziale), DCR (risposta completa, risposta parziale e malattia stabile mantenuta per 6 settimane)

Figure 4: curva di Kaplan-Meier dell' OS

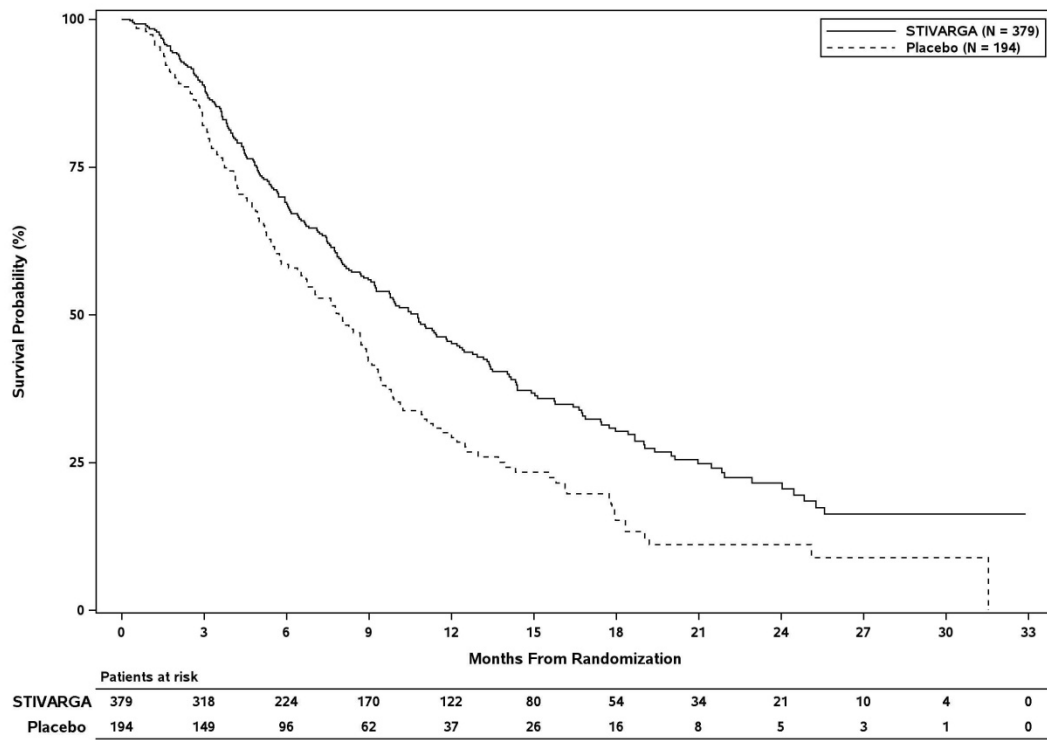
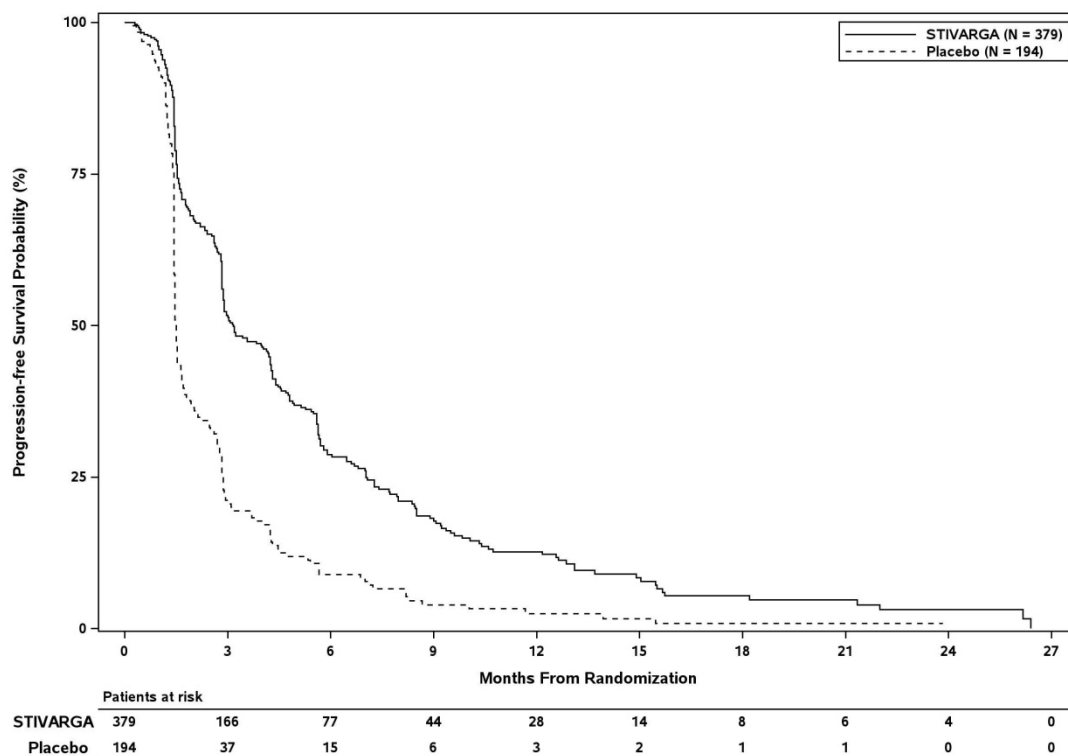


Figure 5: curva di Kaplan-Meier della PFS di (mRECIST)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Stivarga in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento dell'adenocarcinoma del colon e del retto (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Stivarga in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dei tumori solidi maligni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Stivarga in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'epatocarcinoma (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Regorafenib raggiunge il picco plasmatico medio di circa 2,5 mg/l approssimativamente 3-4 ore dopo una singola dose orale di 160 mg, somministrata con 4 compresse contenenti 40 mg ciascuna. Dopo dosi singole di 60 mg o 100 mg, la biodisponibilità relativa media delle compresse in confronto a una soluzione orale è stata, rispettivamente, del 69% e 83%.

Le concentrazioni di regorafenib e dei suoi metaboliti principali farmacologicamente attivi (M-2 e M-5) sono state massime in caso di somministrazione dopo una colazione a basso contenuto di grassi (leggera) in confronto ad una colazione ad alto contenuto di grassi o a digiuno. L'esposizione a regorafenib è aumentata del 48% in seguito alla somministrazione con una colazione ad alto contenuto di grassi e del 36% in seguito alla somministrazione con una colazione a basso contenuto di grassi in confronto ad una condizione di digiuno. L'esposizione ai metaboliti M-2 (N-ossido) e M-5 (N-ossido e N-desmetil) è maggiore quando regorafenib è somministrato con una colazione a basso contenuto di grassi in confronto ad una condizione di digiuno ed è minore quando è somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi in confronto ad una condizione di digiuno.

Distribuzione

I profili di concentrazione plasmatica-tempo per regorafenib e per i suoi principali metaboliti circolanti hanno evidenziato picchi multipli nell'intervallo di dosaggio di 24 ore, attribuiti al circolo enteroepatico. Il legame di regorafenib con le proteine plasmatiche umane *in vitro* è elevato (99,5%). Il legame con le proteine *in vitro* da parte di M-2 e M-5 è maggiore (rispettivamente 99,8% e 99,95%) in confronto a quanto osservato con regorafenib. I metaboliti M-2 e M-5 sono deboli substrati di P-gp. Il metabolita M-5 è un debole substrato di BCRP.

Biotrasformazione

Regorafenib è metabolizzato principalmente nel fegato tramite metabolismo ossidativo mediato da CYP3A4 e tramite glucuronidazione mediata da UGT1A9. Nel plasma sono stati identificati due metaboliti principali e sei metaboliti secondari di regorafenib. I principali metaboliti di regorafenib circolanti nel plasma umano, M-2 (N-ossido) ed M-5 (N-ossido e N-desmetil), sono farmacologicamente attivi e presentano concentrazioni simili a regorafenib allo steady state. M-2 è ulteriormente metabolizzato tramite metabolismo ossidativo mediato da CYP3A4 e tramite glucuronidazione mediata da UGT1A9.

I metaboliti possono essere ridotti o idrolizzati nel tratto gastrointestinale da parte della flora microbica, con conseguente riassorbimento del principio attivo e dei metaboliti non coniugati (circolo enteroepatico).

Eliminazione

Dopo somministrazione orale, l'emivita media di eliminazione di regorafenib e del suo metabolita M-2 nel plasma è compresa tra 20-30 ore in diversi studi. L'emivita media di eliminazione del metabolita M-5 è di circa 60 ore (40-100 ore).

Approssimativamente il 90% della dose radioattiva è stato recuperato entro 12 giorni dopo la somministrazione, con il 71% circa della dose escreto nelle feci (il 47% come sostanza originaria ed il 24% come metaboliti) ed il 19% circa della dose escreto nelle urine come glucuronidi. L'escrezione urinaria dei glucuronidi scende sotto il 10% allo steady state. La sostanza originaria riscontrata nelle feci può derivare sia dalla degradazione intestinale dei glucuronidi o dalla riduzione del metabolita M-2 (N-ossido), sia da regorafenib non assorbito.

M-5 può essere ridotto a M-4 nel tratto gastrointestinale da parte della flora microbica, con conseguente riassorbimento di M-4 (circolazione enteroepatica). Infine, M-5 è escreto tramite M-4 come M-6 (acido carbossilico) nelle feci.

Linearità/non linearità

L'esposizione sistemica a regorafenib allo steady state aumenta in misura proporzionale alla dose fino a 60 mg e in misura minore a dosi superiori a 60 mg. L'accumulo di regorafenib allo steady state determina un aumento di circa 2 volte delle concentrazioni plasmatiche, coerente con l'emivita di eliminazione e la frequenza di dosaggio. Allo steady state, regorafenib raggiunge il picco plasmatico medio di circa 3,9 mg/L (8,1 micromolare) dopo la somministrazione orale di 160 mg di regorafenib ed il rapporto tra il valore massimo e minimo delle concentrazioni plasmatiche è inferiore a 2.

Entrambi i metaboliti, M-2 e M-5, presentano un accumulo non lineare, che può essere dovuto alla circolazione enteroepatica o alla saturazione della via metabolica di UGT1A9. Mentre le concentrazioni plasmatiche di M-2 e M-5 dopo una singola dose di regorafenib sono nettamente inferiori a quelle della sostanza originaria, le concentrazioni plasmatiche di M-2 e M-5 allo steady state sono paragonabili a quelle di regorafenib.

Compromissione epatica

L'esposizione a regorafenib e ai suoi metaboliti M-2 ed M-5 è paragonabile nei pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh A) e nei pazienti con funzione epatica normale.

I dati limitati disponibili nei pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh B) indicano esposizioni simili a quanto osservato nei pazienti con funzione epatica normale dopo una singola dose di 100 mg di regorafenib. Non sono disponibili dati per i pazienti con compromissione epatica di grado Child-Pugh C (severo). Regorafenib è eliminato principalmente per via epatica e l'esposizione può essere aumentata in questa popolazione di pazienti.

Compromissione renale

I dati clinici disponibili e i modelli farmacocinetici su base fisiologica indicano che l'esposizione a regorafenib e ai suoi metaboliti M-2 e M-5 allo steady state è simile nei pazienti con lieve o moderata compromissione renale rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Nei pazienti con compromissione renale severa l'esposizione a regorafenib era simile a quella dei pazienti con funzione renale normale mentre l'esposizione ai metaboliti M-2 e M-5 diminuiva di circa il 30% allo steady state. Tale diminuzione non è considerata clinicamente rilevante.

La farmacocinetica di regorafenib non è stata studiata nei pazienti con patologia renale in stadio terminale. Tuttavia, i modelli farmacocinetici su base fisiologica non fanno prevedere alcuna variazione di rilievo dell'esposizione in questi pazienti.

Anziani

L'età non ha influenzato la farmacocinetica di regorafenib nella fascia di età studiata (29-85 anni).

Sesso

La farmacocinetica di regorafenib non è influenzata dal sesso.

Differenze etniche

L'esposizione a regorafenib in diverse popolazioni asiatiche (Cinesi, Giapponesi, Coreani) è compresa nello stesso intervallo osservato nei caucasici.

Elettrofisiologia cardiaca/prolungamento QT

Non sono stati osservati prolungamenti QTc dopo la somministrazione di 160 mg di regorafenib allo steady state in uno studio dedicato al QT condotto in pazienti oncologici di sesso maschile e femminile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità sistemica

Dopo somministrazioni ripetute nel topo, nel ratto e nel cane sono stati osservati effetti avversi in una serie di organi, principalmente a carico di reni, fegato, apparato digerente, tiroide, sistema emolinfopoietico, sistema endocrino, sistema riproduttivo e cute. Un lieve aumento dell'incidenza d'ispessimento delle valvole atrioventricolari cardiache è stato osservato nello studio di 26 settimane sulla tossicità a dosi ripetute nel ratto. Ciò può essere dovuto all'accelerazione di un processo fisiologico correlato all'età. Tali effetti si sono verificati a esposizioni sistemiche comprese od inferiori all'intervallo di esposizione atteso nell'uomo (sulla base del confronto dell'AUC). Negli animali giovani ed in fase di crescita e nei ratti giovani, le alterazioni a carico di denti ed ossa e gli effetti avversi a carico del sistema riproduttivo sono stati più pronunciati: questi risultati depongono per un potenziale rischio per i bambini e gli adolescenti.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità. Tuttavia, sulla base di alterazioni morfologiche osservate in testicoli, ovaie e utero dopo somministrazioni ripetute nel ratto e nel cane ad esposizioni inferiori rispetto all'esposizione attesa nell'uomo (in base al confronto dell'AUC), occorre prendere in considerazione la potenziale capacità di regorafenib di compromettere la riproduzione maschile e femminile. Le alterazioni osservate sono state solo parzialmente reversibili.

Nel coniglio sono stati osservati effetti di regorafenib sullo sviluppo intrauterino ad esposizioni inferiori rispetto all'esposizione attesa nell'uomo (in base al confronto dell'AUC). Sono state riscontrate soprattutto malformazioni a carico del sistema urinario, del cuore, dei grandi vasi e dello scheletro.

Genotossicità e cancerogenicità

Non sono stati ottenuti dati indicativi di un potenziale genotossico di regorafenib nelle analisi standard condotte nel topo *in vitro* e *in vivo*.

Non sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno di regorafenib.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che regorafenib è potenzialmente persistente, bioaccumulativo e tossico per l'ambiente e può rappresentare un rischio per le acque superficiali e per il compartimento ambientale dei sedimenti (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato
Povidone (K-25)
Silice colloidale anidra

Pellicola di rivestimento

Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Lecitina (derivata dalla soia)
Macrogol 3350
Polivinil alcol, parzialmente idrolizzato
Talco
Biossido di titanio (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo l'apertura del flacone, il medicinale è stabile per 7 settimane. Successivamente, il medicinale dev'essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE bianco opaco chiuso con un tappo a vite in PP/PP (polipropilene) dotato di sigillo e con un setaccio molecolare come dissecante.

Ogni flacone contiene 28 compresse rivestite con film.

Confezioni

Confezioni da 28 compresse rivestite con film.

Confezione da 84 compresse rivestite con film (3 flaconi da 28).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Lasciare il dissecante all'interno del flacone.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2013
Data del rinnovo più recente: 22 maggio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 della autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Stivarga 40 mg compresse rivestite con film
regorafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di regorafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio e lecitina (derivata dalla soia), per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
84 (3 x 28) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Lasciare il dissecante all'interno del flacone.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

stivarga 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stivarga 40 mg compresse rivestite con film
regorafenib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di regorafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio e lecitina (derivata dalla soia).
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Lasciare il dissecante all'interno del flacone.

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Stivarga 40 mg compresse rivestite con film regorafenib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere al paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Stivarga e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Stivarga
3. Come prendere Stivarga
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Stivarga
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Stivarga e a cosa serve

Stivarga contiene il principio attivo regorafenib. È un medicinale utilizzato per il trattamento del tumore, che rallenta la crescita e la diffusione delle cellule tumorali e blocca l'afflusso di sangue che consente alle cellule tumorali di crescere.

Stivarga viene utilizzato per il trattamento:

- del tumore del colon o del retto che si è diffuso in altre parti dell'organismo in pazienti adulti precedentemente trattati o che non possono essere trattati con altri medicinali (chemioterapia a base di fluoropirimidina, una terapia anti-VEGF ed una terapia anti-EGFR)
- dei tumori stromali gastrointestinali (GIST), un tipo di tumore dello stomaco e dell'intestino, che si sono diffusi in altre parti dell'organismo o che non sono operabili, in pazienti adulti trattati in precedenza con altri medicinali antitumorali (imatinib e sunitinib)
- del tumore del fegato in pazienti adulti precedentemente trattati con un altro farmaco antitumorale (sorafenib).

Per qualsiasi domanda sul modo di azione di Stivarga o sul motivo per cui le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Stivarga

Non prenda Stivarga

- se è allergico al regorafenib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Stivarga.

Faccia particolare attenzione con Stivarga

- **se ha problemi al fegato**, compresa la Sindrome di Gilbert, con segni come colorazione giallastra della pelle e del bianco degli occhi, urine scure e confusione e/o disorientamento. Il trattamento con Stivarga può aumentare il rischio di problemi al fegato. Prima e durante il trattamento con Stivarga, il medico effettuerà determinate analisi del sangue per controllare la funzione del fegato. Se la funzione del fegato è gravemente compromessa non deve essere trattato con Stivarga, perché non sono disponibili dati sull'uso di Stivarga nei pazienti con grave compromissione del fegato
- **se ha contratto un'infezione** con sintomi quali febbre elevata, tosse severa con o senza aumento della produzione di muco (espettorato), mal di gola severo, respiro corto, bruciori e/o dolori durante la minzione, insolite perdite vaginali o irritazioni, rossore, rigonfiamento o dolore in qualsiasi parte del corpo. Il medico può sospendere temporaneamente il suo trattamento.
- **se ha avuto od ha problemi di sanguinamenti** ed assume warfarin, fenprocumone od un altro medicinale che fluidifica il sangue per prevenire la formazione di coaguli. Il trattamento con Stivarga può aumentare il rischio di sanguinamenti. Prima d'iniziare il trattamento con Stivarga, il medico potrà effettuare determinate analisi del sangue. Stivarga può causare gravi sanguinamenti nell'apparato digerente, ad esempio nello stomaco, nella gola, nel retto o intestino oppure nei polmoni, nei reni, nella bocca, nella vagina e/o nel cervello. Si rivolga immediatamente al medico se compaiono i seguenti sintomi: presenza di sangue nelle feci o feci nere, presenza di sangue nelle urine, dolore allo stomaco, emissione di sangue con la tosse o con il vomito
- **se compaiono severi fastidi allo stomaco e all'intestino** (perforazione o fistola gastrointestinale), il medico deve interrompere il trattamento con Stivarga. Si rivolga immediatamente al medico se compaiono i seguenti sintomi: forte o persistente dolore allo stomaco, emissione di sangue con il vomito, feci rosse o nere.
- **se compare dolore al torace o se ha problemi al cuore.** Prima d'iniziare il trattamento con Stivarga e durante il trattamento, il medico controllerà la funzione del cuore. Si rivolga immediatamente al medico se compaiono i seguenti sintomi, che possono essere segni di un infarto o di un ridotto flusso di sangue al cuore: fastidio o dolore al petto che può diffondere alle spalle, alle braccia, alla schiena, al collo, ai denti, alla mascella o allo stomaco e può essere intermittente; respiro affannoso; sudorazione improvvisa con pelle fredda e umida, sensazione di capogiro o svenimento
- **se si manifestano mal di testa intenso e persistente, disturbi alla vista, convulsioni o disturbi mentali** (come confusione, perdita della memoria o perdita del senso di orientamento) contatti immediatamente il medico.
- **se ha la pressione arteriosa elevata** Stivarga può far aumentare la pressione arteriosa. Il medico controllerà la pressione prima e durante il trattamento ed eventualmente le somministrerà un medicinale contro la pressione arteriosa elevata.
- **se recentemente si è sottoposto o sta per sottoporsi a un intervento chirurgico** Stivarga può avere effetti sulla rimarginazione delle ferite e il trattamento deve eventualmente essere interrotto finché la ferita non sia guarita.
- **se si manifestano problemi alla pelle** Stivarga può causare arrossamento, dolore, gonfiore o vescicole sul palmo della mano o sulla pianta del piede. Se nota una qualsiasi alterazione,

contatti il medico. Per combattere i sintomi, il medico potrà consigliarle l'uso di creme e/o di cuscinetti per le scarpe o l'uso di guanti. Se si manifesta questo effetto indesiderato, il medico potrà modificare la dose od interrompere il trattamento fino al miglioramento della sintomatologia.

Prima di prendere Stivarga, **informi il medico se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda**. È possibile che debba sottoporsi ad un trattamento e che debbano essere effettuate ulteriori analisi (vedere anche il paragrafo 4, "Possibili effetti indesiderati").

Bambini e adolescenti

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Stivarga nei bambini e negli adolescenti nell'indicazione tumore del colon o del retto che si è diffuso ad altre parti dell'organismo.

La sicurezza e l'efficacia di Stivarga nei bambini e negli adolescenti nell'indicazione tumori stromali gastrointestinali (GIST) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Stivarga nei bambini e negli adolescenti nell'indicazione epatocarcinoma.

Altri medicinali e Stivarga

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo include medicinali ottenuti senza prescrizione medica od i medicinali da banco, come vitamine, integratori alimentari o medicinali a base di erbe. Alcuni medicinali possono modificare l'azione di Stivarga oppure Stivarga può modificare l'azione di altri medicinali e causare effetti indesiderati gravi. In particolare, informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei medicinali riportati nel seguente elenco o qualsiasi altro medicinale:

- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni da funghi (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e voriconazolo)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento del dolore (ad es. acido mefenamico, diflunisal e acido niflumico)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni batteriche (ad es. rifampicina, claritromicina, telitromicina)
- medicinali utilizzati per il trattamento dell'epilessia (convulsioni) (ad es. fenitoina, carbamazepina o fenobarbital)
- metotrexato, un medicinale utilizzato per il trattamento del tumore
- rosuvastatina, fluvastatina, atorvastatina, medicinali tipicamente utilizzati per trattare l'ipercolesterolemia
- warfarin o fenprocumone, medicinali utilizzati per fluidificare il sangue
- erba di San Giovanni (ottenibile anche senza prescrizione medica), un medicinale a base di erbe contro la depressione.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Stivarga con cibi e bevande

Eviti di bere succo di pompelmo durante l'assunzione di Stivarga. Il succo di pompelmo può modificare l'azione di Stivarga.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Informi il medico se sospetta o sta pianificando una gravidanza, perchè Stivarga non dev'essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia assolutamente necessario. Il medico discuterà con lei dei potenziali rischi associati all'assunzione di Stivarga durante la gravidanza.

Eviti di intraprendere una gravidanza durante il trattamento con Stivarga, perché questo medicinale può causare danni al nascituro.

Sia le donne in età fertile, sia gli uomini devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno otto settimane dopo il termine del trattamento.

Durante il trattamento con Stivarga non deve allattare con latte materno, perché questo medicinale può interferire con la crescita e con lo sviluppo del bambino. **Informi il medico se sta allattando o intende allattare con latte materno.**

Stivarga può ridurre la fertilità negli uomini e nelle donne. Chieda consiglio al medico prima di prendere Stivarga.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Stivarga alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non guidi e non utilizzi attrezzi o macchinari se avverte sintomi correlati al trattamento che compromettono la sua capacità di concentrazione e di reazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Stivarga

Questo medicinale contiene 55.8 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per dose giornaliera (4 compresse). Questo equivale al 3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Questo medicinale contiene 1,68 mg di **lecitina** (derivata dalla soia) per dose giornaliera (4 compresse).

3. Come prendere Stivarga

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose **giornaliera raccomandata** negli adulti è di 4 compresse di Stivarga da 40 mg (160 mg di regorafenib). Il medico potrà modificare la dose. Prenda la dose di Stivarga prescritta dal medico. Normalmente, il medico le dirà di assumere Stivarga per 3 settimane, seguite da un'interruzione di 1 settimana: questo periodo costituisce 1 ciclo di trattamento.

Prenda Stivarga ogni giorno alla stessa ora, dopo un pasto leggero (con pochi grassi). Deglutisca la compressa intera, con un po' d'acqua, dopo un pasto leggero contenente meno del 30% di grassi. Un esempio di pasto leggero (a basso contenuto di grassi) comprende 1 porzione di cereali (circa 30 g), 1 bicchiere di latte scremato, 1 fetta di pane tostato con marmellata, 1 bicchiere di succo di mela e 1 tazza di caffè o tè (520 calorie, 2 g di grassi). Non deve assumere Stivarga insieme al succo di pompelmo (vedere anche il paragrafo "Assunzione di Stivarga con cibi e bevande").

In caso di vomito dopo la somministrazione di regorafenib, non deve assumere ulteriori compresse e deve informare il medico.

Il medico potrà ridurre la dose o decidere d'interrompere o terminare definitivamente il trattamento, se necessario. Generalmente, continuerà a prendere Stivarga finché ne trae un beneficio e non si manifestano effetti indesiderati inaccettabili.

Non sono necessarie modifiche della dose se ha una lieve compromissione della funzionalità del fegato. Se ha una lieve o moderata compromissione della funzionalità del fegato durante il trattamento con Stivarga, il medico dovrà tenerla sotto stretto controllo. Se ha una grave compromissione della funzionalità del fegato non deve essere trattato con Stivarga, perché non sono disponibili dati sull'uso di Stivarga nei pazienti con grave compromissione della funzionalità del fegato.

Non sono necessarie modifiche della dose se ha una lieve, moderata o grave compromissione della funzionalità dei reni.

Se prende più Stivarga di quanto deve

Informi immediatamente il medico se ha assunto una dose superiore a quanto prescritto. Potrebbe essere necessario che si sottoponga ad un trattamento medico ed il medico potrebbe indicarle di interrompere l'assunzione di Stivarga.

L'assunzione di una quantità eccessiva di Stivarga può rendere più probabili o più gravi alcuni effetti indesiderati, soprattutto:

- reazioni cutanee (eruzione cutanea, vescicole, arrossamento, dolore, gonfiore, prurito o desquamazione della pelle)
- alterazioni della voce o raucedine (*disfonia*)
- evacuazioni frequenti o feci liquide (*diarrea*)
- ulcere della bocca (*infiammazione della mucosa*)
- bocca secca
- riduzione dell'appetito
- pressione arteriosa elevata (*ipertensione*)
- stanchezza eccessiva (*affaticamento*).

Se dimentica di prendere Stivarga

Se ha dimenticato una dose, la prenda non appena se ne ricorda, lo stesso giorno. Non prenda una dose doppia di Stivarga in uno stesso giorno per compensare la dimenticanza della dose del giorno precedente. Informi il medico ogni volta che dimentica una dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Questo medicinale può anche modificare i risultati di alcune analisi del sangue.

Gli **effetti indesiderati più gravi**, a causa dei quali sono stati osservati esiti fatali, sono:

- gravi problemi al fegato, sanguinamenti, perforazione intestinale ed infezione.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Problemi al fegato

Il trattamento con Stivarga può aumentare il rischio di gravi problemi al fegato. Si rivolga immediatamente al medico se si manifestano i seguenti sintomi:

- colorazione giallastra della pelle e del bianco degli occhi
- urine scure
- confusione e/o disorientamento

Questi possono essere segni di grave danno al fegato.

Sanguinamento

Stivarga può causare gravi sanguinamenti nell'apparato digerente, ad esempio nello stomaco, nella gola, nel retto od intestino o nei polmoni, reni, bocca, vagina e/o cervello. Si rivolga immediatamente al medico se si manifestano i seguenti sintomi:

- presenza di sangue nelle feci o feci nere
- presenza di sangue nelle urine
- dolore addominale
- emissione di sangue con la tosse o il vomito.

Questi possono essere segni di sanguinamento.

Gravi problemi addominali (perforazione o fistola gastrointestinale)

Si rivolga immediatamente al medico se si manifestano i seguenti sintomi:

- dolore intenso all'addome o dolore persistente all'addome
- vomito di sangue
- feci rosse o nere

Questi possono essere segni di gravi problemi allo stomaco o all'intestino.

Infezione

Il trattamento con Stivarga può portare ad un aumentato rischio d'infezione, specialmente del tratto urinario, del naso, della gola e del polmone. Il trattamento con Stivarga può anche portare ad un aumentato rischio d'infezione fungina delle mucose, della pelle o del corpo. Chieda immediatamente l'intervento del medico se presenta uno dei seguenti sintomi:

- febbre elevata
- tosse severa con o senza aumento di produzione di muco (espettorato)
- severo mal di gola
- respiro corto
- bruciore/dolore durante la minzione
- insolita perdita vaginale od irritazione in questa sede
- rossore, rigonfiamento o dolore in una qualsiasi parte del corpo.

Questi possono essere segni d'infezione.

Altri effetti indesiderati con Stivarga elencati per frequenza:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 utilizzatore su 10)

- riduzione del numero di piastrine nel sangue, caratterizzata da predisposizione ai lividi od ai sanguinamenti (*trombocitopenia*)
- riduzione del numero di globuli rossi (*anemia*)
- riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo
- pressione arteriosa elevata (*ipertensione*)
- alterazioni della voce o raucedine (*disfonia*)
- evacuazioni frequenti o feci liquide (*diarrea*)
- dolore o secchezza della bocca, dolore alla lingua, ulcere in bocca (*stomatite e/o infiammazione della mucosa*)
- nausea
- vomito
- elevati livelli di bilirubina nel sangue, una sostanza prodotta dal fegato (*iperbilirubinemia*)
- alterazioni degli enzimi prodotti dal fegato, che possono indicare un disturbo a carico del fegato (*aumento delle transaminasi*)
- arrossamento, dolore, vescicole e gonfiore a carico del palmo delle mani e della pianta dei piedi (*reazione cutanea mano-piede*)
- eruzione cutanea
- debolezza, mancanza di forze ed energia, stanchezza eccessiva o sonnolenza inusuale (*astenia/affaticamento*)
- dolore
- febbre.
- perdita di peso

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10)

- riduzione del numero di globuli bianchi (*leucopenia*)
- attività ridotta della ghiandola tiroide (*ipotiroidismo*)

- bassi livelli di potassio, fosfato, calcio, sodio o magnesio nel sangue (*ipopotassiemia, ipofosfatemia, ipocalcemia, iponatriemia e ipomagnesiemia*)
- livelli elevati di acido urico nel sangue (*iperuricemia*)
- perdita di liquidi corporei (*disidratazione*)
- mal di testa
- tremore
- alterazione dei nervi che può causare un cambiamento della sensibilità, come intorpidimento, formicolio, debolezza o dolore (*neuropatia periferica*)
- disturbi del gusto
- bocca secca
- bruciore di stomaco (*reflusso gastroesofageo*)
- infezione o irritazione dello stomaco e dell'intestino (*gastroenterite*)
- caduta dei capelli (*alopecia*)
- pelle secca
- eruzione cutanea esfoliativa
- contrazione improvvisa e involontaria di un muscolo (*spasmi muscolari*)
- presenza di proteine nelle urine (*proteinuria*)
- livelli elevati di determinati enzimi coinvolti nella digestione (*aumento di amilasi e lipasi*)
- anomalie della coagulazione del sangue (*INR anomalo*)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 100)

- segni / sintomi di una reazione allergica che può comprendere eruzione cutanea grave e diffusa, sensazione di malessere, febbre, difficoltà a respirare, ittero, alterazione dei valori di sostanze chimiche prodotte dal fegato (*reazione di ipersensibilità*)
- attacco di cuore, dolore al torace (*infarto miocardico e ischemia miocardica*)
- pressione arteriosa molto elevata che causa mal di testa, confusione, offuscamento della vista, nausea, vomito e convulsioni (*crisi ipertensiva*)
- infiammazione del pancreas caratterizzata da dolore nell'area dello stomaco, nausea, vomito e febbre (pancreatite)
- disturbi alle unghie (alterazioni delle unghie come unghie incrinata e/o spezzate)
- eruzioni cutanee multiple (*eritema multiforme*)

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000)

- determinati tipi di tumori della pelle (*cheratoacantoma/carcinoma cutaneo a cellule squamose*)
- mal di testa, confusione, crisi epilettiche e riduzione della vista associate o meno a pressione arteriosa elevata (*Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile/SEPR*)
- gravi reazioni della pelle e/o delle mucose, che possono includere vescicole dolenti e febbre, con esteso distacco della pelle (*sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica*).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stivarga

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone dopo "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Tenere il flacone ben chiuso.

Dopo l'apertura del flacone, il medicinale dev'essere eliminato dopo 7 settimane.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Stivarga

- Il principio attivo è regorafenib. Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di regorafenib.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, povidone (K-25) e silice anidra colloidale, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), lecitina (derivata dalla soia), macrogol 3350, polivinil alcool (parzialmente idrolizzato), talco e biossido di titanio (E171) (vedere anche il paragrafo "Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Stivarga").

Descrizione dell'aspetto di Stivarga e contenuto della confezione

Le compresse di Stivarga da 40 mg sono di colore rosa chiaro, di forma ovale, contrassegnate con le diciture "BAYER" su un lato e "40" sull'altro lato.

Ogni flacone contiene 28 compresse rivestite con film.

Stivarga compresse da 40 mg è disponibile in confezioni contenenti un flacone o 3 flaconi. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Lasciare il dissecante all'interno del flacone. Il dissecante è un materiale che assorbe l'umidità, contenuto in un piccolo contenitore per proteggere le compresse dall'umidità.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Produttore

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 51368 Leverkusen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80

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 ΑΒΕΕ
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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>