

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.

Comprese 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 ed 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 ed 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.

Aneurismi e dissezioni arteriose

L'uso di inibitori del pathway del VEGF in pazienti con o senza ipertensione può favorire la formazione di aneurismi e/o dissezioni arteriose. Prima di iniziare con Stivarga, questo rischio deve essere attentamente considerato in pazienti con fattori di rischio quali ipertensione o storia anamnestica di aneurisma.

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 cholestagel, 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 $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 e per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Infezione*				
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Cherato-acantoma/ 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 e di cibo	Ipotassiemia Ipo-fosfatemia Ipo-calcemia Ipo-natriemia Ipo-magnesiemia Iperuricemia Disidratazione			

Classificazione e per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
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		Aneurismi e dissezioni arteriose
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Disfonia				
Patologie gastrointestinali	Diarrea Stomatite Vomito Nausea	Disturbi del gusto Secchezza della bocca Reflusso gastro-esofageo Gastroenterite	Perforazione gastro-intestinale* Fistola gastro-intestinale 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 somministrazioni	Astenia/ affaticamento Dolore Febbre Infiammazione e delle				

Classificazione e per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
one	mucose				
Esami diagnostici	Calo ponderale	Aumento dell'amilasi Aumento della lipasi INR anomalo			

* sono stati segnalati casi fatali

** sindrome da eritrodissiestesia 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%) od 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

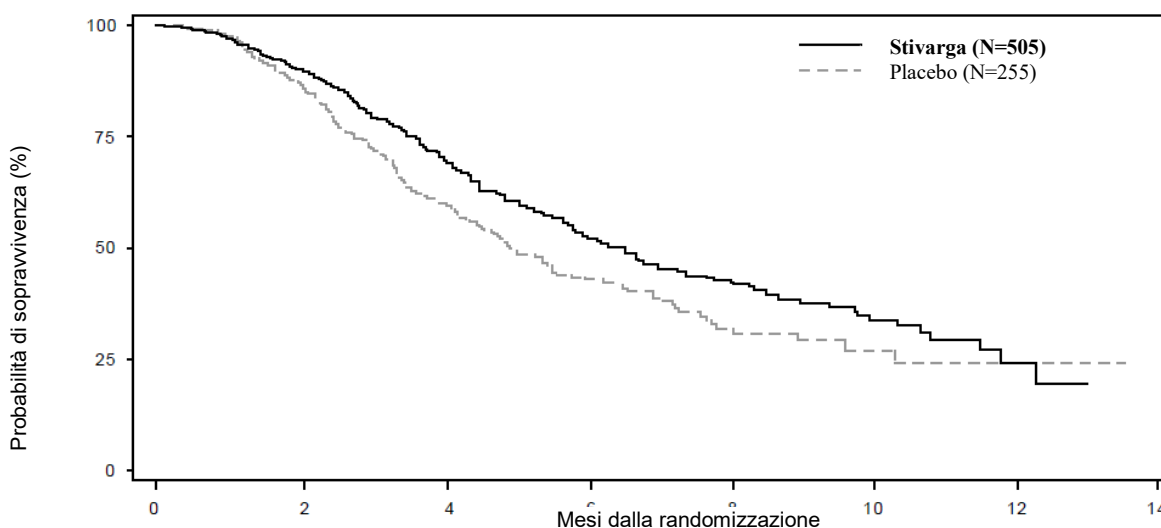
Parametro di efficacia	Hazard ratio* (IC 95%)	Valore p (unidirezionale)	Mediana (IC 95%)	
			Stivarga più BSC§ (N=505)	Placebo più BSC§ (N=255)
OS	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 mesi (5,9; 7,3)	5,0 mesi (4,4; 5,8)
PFS**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 mesi (1,9; 2,1)	1,7 mesi (1,7; 1,7)

§ 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

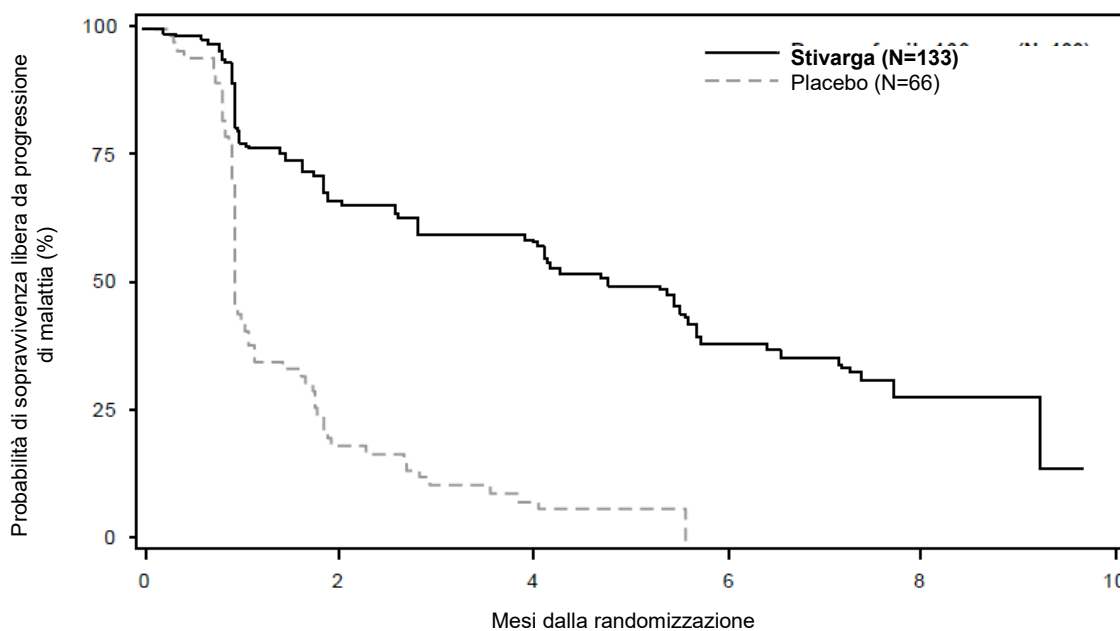
Parametro di efficacia	Hazard Ratio* (IC 95%)	valore p (unidirezionale)	Mediana (IC 95%)	
			Stivarga più BSC [§] (N=133)	Placebo più BSC [§] (N=66)
PFS	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 mesi (4,0; 5,7)	0,9 mesi (0,9; 1,1)
TTP	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 mesi (4,1; 5,7)	0,9 mesi (0,9; 1,1)
OS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

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

* Hazard ratio <1 a favore di Stivarga

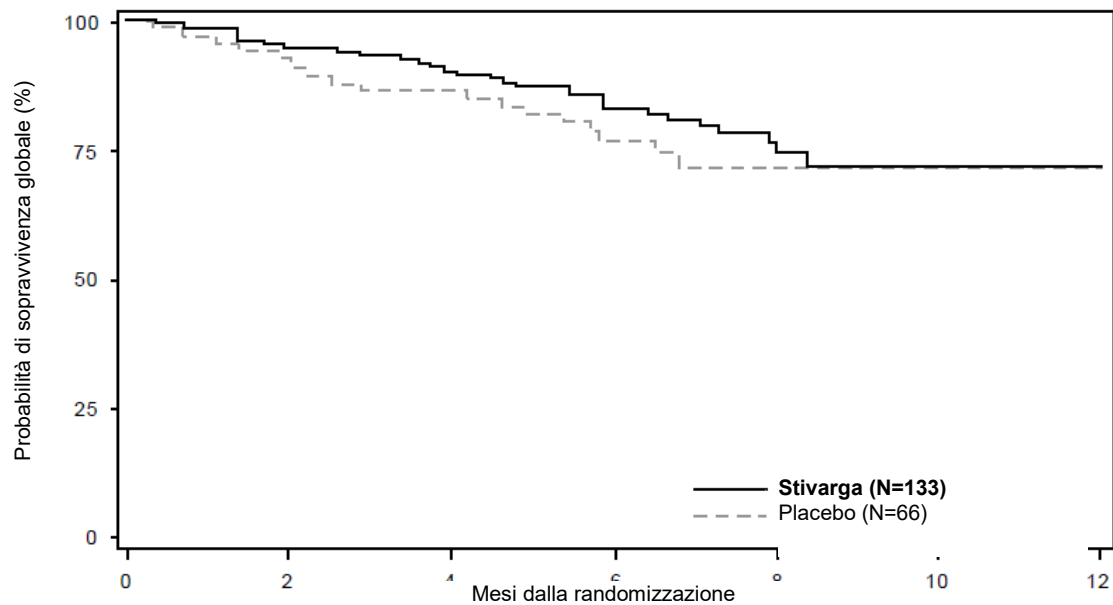
** NR: non raggiunta

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		0	2	4	6	8	10	12
Stivarga		126	119	94	39	10	1	
Placebo		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

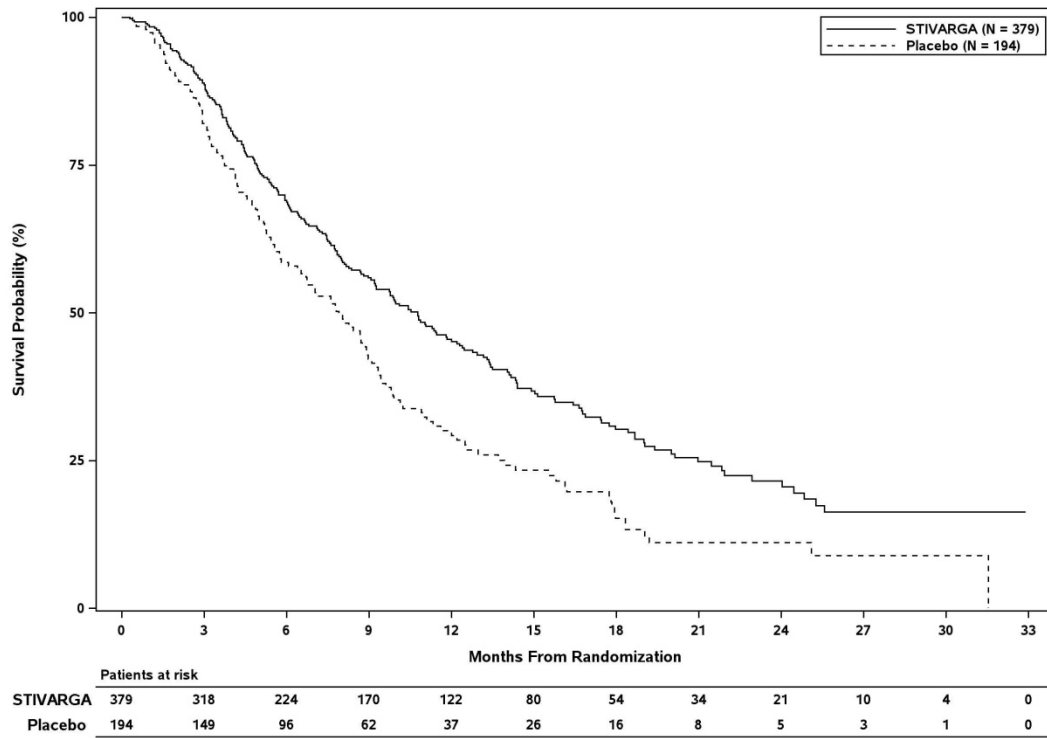
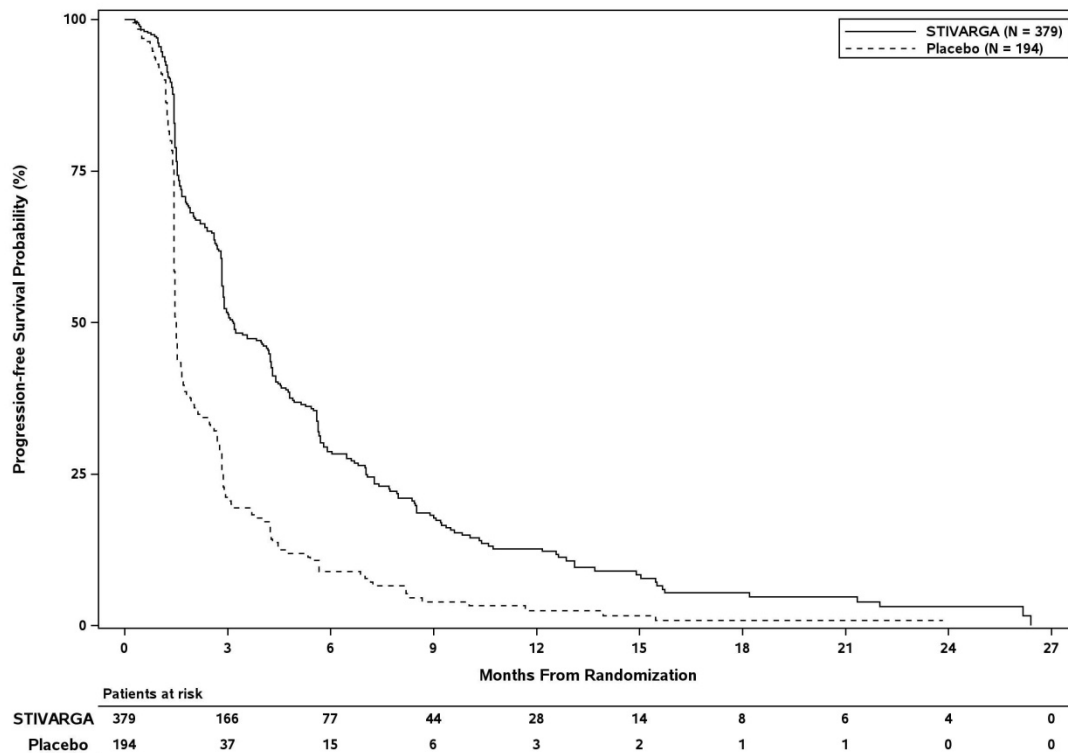


Figure 5: curva di Kaplan-Meier della PFS di (mRECIST)



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>

Prezzo ex- factory al netto delle riduzioni di legge:
€ 2.090,0 - Classe A, RNRL