

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stivarga 40 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg регорафениб (regorafenib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка дневна доза от 160 mg съдържа 2,438 mmol (или 56,06 mg) натрий (вж. точка 4.4).

Всяка дневна доза от 160 mg съдържа 1,68 mg лецитин (получен от соя) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светлорозови филмирани таблетки с овална форма и дължина 16 mm и ширина 7 mm с надпис "BAYER" от едната страна и "40" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Stivarga е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с:

- метастатичен колоректален карцином (КРК), които преди това са били лекувани с наличните терапии, или не се разглеждат като кандидати за такова лечение. Те включват химиотерапия на базата на флуоропиримидин, анти-VEGF терапия и анти-EGFR терапия (вж. точка 5.1).

- нерезектабилни или метастатични гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ), при които има прогресия или които имат непоносимост към предходното лечение с иматиниб и сунитиниб.

- хепатоцелуларен карцином (ХЦК), които преди това са били лекувани със сорафениб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Stivarga трябва да се предписва от лекари с опит в прилагането на противоракова терапия.

Дозировка

Препоръчителната доза регорафениб е 160 mg (4 таблетки от 40 mg), приемани един път дневно в продължение на 3 седмици, последвани от 1 седмица без лечение. Този период от 4 седмици се приема за цикъл на лечение.

Ако бъде пропусната една доза, тя трябва да се приеме още същия ден, веднага щом пациентът се сети за това. Пациентът не трябва да приема две дози в един и същи ден, с цел да компенсира пропуснатата доза. В случай на повръщане след прилагане на регорафениб, пациентът не трябва да приема допълнителни таблетки.

Лечението трябва да продължава, докато се наблюдава полза или до появата на неприемлива токсичност (вж. точка 4.4).

Пациенти с функционален статус (performance status - PS) 2 или по-висок са били изключени от клиничните проучвания. Има ограничени данни при пациенти с PS ≥ 2 .

Коригиране на дозировката

В зависимост от индивидуалната безопасност и поносимост може да са необходими прекъсвания на приема и/или намаляване на дозата. Промените в дозата трябва да се извършват на стъпки по 40 mg (една таблетка). Най-ниската препоръчителна дневна доза е 80 mg. Максималната дневна доза е 160 mg.

За препоръчителни промени на дозата и мерки в случай на кожна реакция ръка-крак (hand-foot skin reaction, HFSR)/синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия вижте Таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата и мерки в случай на HFSR

Степен на кожна токсичност	Проява	Препоръчителни промени на дозата и мерки
Степен 1	Всяка	Поддържайте дозовото ниво и незабавно започнете прилагането на поддържащи мерки за облекчаване на симптомите.
Степен 2	1-ва проява	Намалете дозата с 40 mg (една таблетка) и незабавно започнете прилагането на поддържащи мерки. Ако въпреки намалението на дозата не настъпи подобрение, прекъснете терапията за минимум 7 дни, докато токсичността се понижи до Степен 0-1. Връщане към първоначалната доза се разрешава по преценка на лекаря.
	Липса на подобрение в рамките на 7 дни или 2-ра проява	Прекъснете терапията до понижаване на токсичността до Степен 0-1. При подновяване на лечението намалете дозата с 40 mg (една таблетка). Връщане към първоначалната доза се разрешава по преценка на лекаря.
	3-та проява	Прекъснете терапията до понижаване на токсичността до Степен 0-1. При подновяване на лечението намалете дозата с 40 mg (една таблетка). Връщане към първоначалната доза се разрешава по преценка на лекаря.
	4-та проява	Окончателно преустановете лечението със Stivarga.
Степен 3	1-ва проява	Незабавно започнете прилагането на поддържащи мерки. Прекъснете терапията за минимум 7 дни, докато токсичността се понижи до Степен 0-1. При подновяване на лечението намалете дозата с 40 mg (една таблетка). Връщане към първоначалната доза се разрешава по преценка на лекуващия лекар.

Степен на кожна токсичност	Проява	Препоръчителни промени на дозата и мерки
	2-ра проява	Незабавно започнете прилагането на поддържащи мерки. Прекъснете терапията за минимум 7 дни, докато токсичността се понижи до Степен 0-1. При подновяване на лечението намалете дозата с 40 mg (една таблетка).
	3-та проява	Окончателно преустановете лечението със Stivarga.

Вижте Таблица 2 относно препоръчаните мерки и промени на дозата в случай на влошаване на резултатите от функционалните чернодробни тестове, за което се смята, че е свързано с лечението със Stivarga (вж. също точка 4.4).

Таблица 2: Препоръчвани мерки и промени на дозата в случай на свързани с лекарството отклонения в резултатите от чернодробните функционални тестове

Наблюдавани повишения на ALT и/или AST	Проява	Препоръчвани мерки и промени на дозата
≤ 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН) (максимум Степен 2)	Всяка проява	Продължете лечението със Stivarga. Проследявайте чернодробната функция ежеседмично, докато стойностите на трансaminaзите се върнат до < 3 пъти ГГН (Степен 1) или до изходни нива.
> 5 пъти ГГН ≤ 20 пъти ГГН (Степен 3)	1-ва проява	Прекъснете лечението със Stivarga. Проследявайте трансaminaзите ежеседмично до връщане до < 3 пъти ГГН или до изходни нива. Подновяване: Ако потенциалните ползи надхвърлят риска от хепатотоксичност, подновете лечението със Stivarga, намалете дозата с 40 mg (една таблетка) и проследявайте чернодробната функция ежеседмично в продължение на най-малко 4 седмици.
	Следваща проява	Окончателно преустановете лечението със Stivarga.
> 20 пъти ГГН (Степен 4)	Всяка проява	Окончателно преустановете лечението със Stivarga.
> 3 пъти ГГН (Степен 2 или по-висока), съпътствано с билирубин > 2 пъти ГГН	Всяка проява	Окончателно преустановете лечението със Stivarga. Проследявайте чернодробната функция ежеседмично до отзвучаване или връщане до изходни нива. <u>Изключение:</u> мерките при пациенти със синдром на Гилбърт, при които се повишат трансaminaзите, трябва да бъдат лекувани съгласно посочените по-горе препоръки за съответното наблюдавано повишение на ALT и/или AST.

Чернодробно увреждане

Регорафениб се елиминира основно през черния дроб.

В клиничните проучвания не са наблюдавани значими разлики по отношение на експозицията, безопасността или ефикасността между пациентите с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A) и тези с нормална чернодробна функция. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Поради наличието само на ограничени данни за пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B), не могат да бъдат дадени

препоръки за дозата. При тези пациенти се препоръчва внимателно проследяване на безопасността (вж. точки 4.4 и 5.2).

Не се препоръчва употребата на Stivarga при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C), понеже Stivarga не е проучвана при тази популация.

Бъбречно увреждане

Наличните клинични данни показват подобна експозиция на регорафениб и неговите метаболити М-2 и М-5 при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. също точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

В клиничните проучвания не са наблюдавани значими разлики в експозицията, безопасността или ефикасността между пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече) и по-млади пациенти (вж. също точка 5.2).

Пол

В клиничните проучвания не са наблюдавани значими разлики в експозицията, безопасността или ефикасността между пациенти от мъжки и женски пол. Не е необходима корекция на дозата в зависимост от пола (вж. също точка 5.2).

Етнически различия

В клиничните проучвания не са наблюдавани значими разлики в експозицията или ефикасността между пациенти от различни етнически групи. При пациенти от азиатски произход (по-точно японски), лекувани със Stivarga, е наблюдавана по-висока честота на кожна реакция ръка-крак (hand foot skin reaction, HFSR) / синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, тежки отклонения в чернодробните функционални показатели и чернодробна дисфункция в сравнение с тези от бялата раса. При пациенти от азиатски произход, които са лекувани със Stivarga в клинични проучвания са били предимно от Източна Азия (~90%). Има само ограничена информация за регорафениб при популацията на пациентите от черната раса. Не е необходима корекция на дозата в зависимост от етническата принадлежност (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма релевантна употреба на Stivarga в педиатричната популация за показанието метастатичен колоректален карцином.

Безопасността и ефикасността на регорафениб за показанието гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ) не са установени при пациенти на възраст до 18 години. Липсват данни.

Няма съответна употреба на Stivarga в педиатричната популация за показанието хепатоцелуларен карцином.

Начин на приложение

Stivarga е за перорално приложение.

Stivarga трябва да се приема по едно и също време всеки ден. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода след лека закуска, която съдържа по-малко от 30% мазнини. Примерна лека (с ниско съдържание на мазнини) закуска включва 1 порция зърнени храни (около 30 g), 1 чаша обезмаслено мляко, 1 препечена филийка с мармалад, 1 чаша ябълков сок и 1 чаша кафе или чай (520 калории, 2 g мазнини).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху черния дроб

При лекувани със Stivarga пациенти често са наблюдавани отклонения от нормата в чернодробните функционални показатели (аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST] и билирубин). При малка част от пациентите се съобщава за тежки отклонения в чернодробните функционални показатели (Степен 3 до 4) и чернодробна дисфункция с клинични прояви (включително чернодробна недостатъчност и летален изход) (вж. точка 4.8).

В клинични изпитвания е наблюдавана по-висока честота на тежки отклонения в чернодробните функционални показатели и чернодробна дисфункция при пациенти от азиатски произход (по-точно японски), лекувани със Stivarga, в сравнение с тези от бялата раса (вж. точка 4.2).

Препоръчва се провеждането на тестове за чернодробната функция (ALT, AST и билирубин) преди започване на лечението със Stivarga и внимателното им проследяване (най-малко един път на две седмици) по време на първите 2 месеца от лечението. След това периодичното им проследяване трябва да продължи най-малко един път месечно и според клиничните показания.

Регорафениб е инхибитор на уридин дифосфат глюкуронилтрансферазата (UGT) 1A1 (вж. точка 4.5). При пациенти със синдром на Гилбърт е възможно да се развие лека, индиректна (неконюгирана) хипербилирубинемия.

При пациенти с наблюдавано влошаване на чернодробните функционални показатели, за което се смята, че е свързано с лечението със Stivarga (т.е. ако не се открива друга вероятна причина, като постхепатална холестаза или прогресия на заболяването), трябва да се следват препоръките за корекция на дозата и проследяване в Таблица 2 (вж. точка 4.2).

Регорафениб се елиминира основно през черния дроб.

Препоръчва се внимателно проследяване на общата безопасност при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (вж. също точки 4.2 и 5.2). Stivarga не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh C), понеже Stivarga не е била проучвана при тази популация и е възможно при тези пациенти експозицията да е повишена.

Инфекции

Stivarga се свързва с повишена честота на инфекциозни събития, някои от които летални (вж. точка 4.8).

В случаи на влошаване на инфекциозни събития, трябва да се обмисли прекъсване на лечението със Stivarga.

Кръвоизлив

Stivarga се свързва с повишена честота на хеморагични събития, някои от които летални (вж. точка 4.8). Трябва да се проследяват кръвната картина и резултатите от тестовете на кръвосъсирването при пациенти със състояния, предразполагащи към кръвене, или при такива, които са на лечение с антикоагуланти (напр. варфарин или фенпрокумон) или други съпътстващи лекарствени продукти, които повишават риска от кръвене. Според стандарта за грижа, преди да се започне лечение със Stivarga при пациенти с чернодробна цироза, трябва да се извърши скрининг за езофагеални варици и последващото им лечение. В случай на тежко кръвене, налагащо спешна медицинска интервенция, трябва да се обмисли възможността за окончателно преустановяване на приема на Stivarga.

Перфорация и фистула на стомашно-чревния тракт

Има съобщения за перфорация (включително с летален изход) и фистули на стомашно-чревния тракт при пациенти, лекувани със Stivarga (вж. точка 4.8). Известно е също, че тези събития са

чести, свързани със заболяването усложнения при пациенти с интраабдоминални неоплазми. Препоръчва се прекратяване на лечението със Stivarga при пациенти, при които се развие перфорация или фистула на стомашно-чревния тракт.

Сърдечна исхемия и инфаркт

Stivarga се свързва с повишена честота на миокардна исхемия и инфаркт (вж. точка 4.8). Пациенти с нестабилна стенокардия или с новопоявила се стенокардия (в рамките на 3 месеца от започването на лечението със Stivarga), скорошен инфаркт на миокарда (в рамките на 6 месеца от започването на лечението със Stivarga) и тези със сърдечна недостатъчност клас 2 или по-висок по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association – NYHA) са били изключени от клиничните проучвания.

Пациентите с анамнеза за исхемична болест на сърцето трябва да бъдат проследявани за клинични признаци и симптоми на миокардна исхемия. При пациентите, които развият сърдечна исхемия и/или инфаркт, се препоръчва преустановяване на приема на Stivarga до отзвучаването им. Решението за възобновяване на лечението със Stivarga трябва да се базира на внимателна оценка на евентуалните ползи и рискове за отделния пациент. Лечението със Stivarga трябва да се преустанови окончателно, ако нарушенията не отзвучат.

Синдром на обратима задна левкоенцефалопатия (Posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES)

Има съобщения за PRES във връзка с лечение със Stivarga (вж. точка 4.8). Признаците и симптомите на PRES включват гърчове, главоболие, променено психично състояние, зрително нарушение или кортикална слепота със или без асоциирана хипертония. Диагнозата PRES изисква потвърждение с образно изследване на мозъка. При пациенти, при които се развива PRES, се препоръчва спиране на употребата на Stivarga, заедно с контрол върху хипертонията и поддържащо лечение на другите симптоми.

Артериална хипертония

Stivarga се свързва с повишена честота на артериална хипертония (вж. точка 4.8). Трябва да се постигне контрол върху кръвното налягане преди започване на лечение със Stivarga. Препоръчва се проследяване на кръвното налягане и лечение на хипертонията в съответствие с обичайната медицинска практика. В случаите на тежка или персистираща хипертония, въпреки адекватните терапевтични мерки, лечението трябва временно да бъде спряно и/или да бъде намалена дозата по преценка на лекаря (вж. точка 4.2). В случай на хипертонична криза приемът на Stivarga трябва да се преустанови.

Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение със Stivarga трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Тромботичната микроангиопатия (ТМА), включително тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП), се свързват с употребата на регорафениб (вж. точка 4.8). Диагнозата за ТМА трябва да се вземе предвид при пациенти с хемолитична анемия, тромбоцитопения, умора, променливи неврологични прояви, бъбречно увреждане и висока температура. Лечението с регорафениб трябва да се преустанови при пациенти, които развият ТМА, и е необходимо да се приложи своевременно лечение. След прекъсване на лечението е наблюдавано обратно развитие на ефектите на ТМА.

Усложнения при зарастване на рани

Тъй като лекарствените продукти с антиангиогенни свойства могат да потиснат или да повлияят на зарастването на раните, се препоръчва временно преустановяване на приема на Stivarga като предпазна мярка при пациенти, подложени на големи хирургични операции.

Решението за подновяване на лечението със Stivarga след голяма хирургична интервенция трябва да е базирано на клиничната преценка за задоволително заздравяването на раните.

Дерматологична токсичност

Кожна реакция ръка-крак (HFSR) или синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия и обрив представляват най-често наблюдаваните дерматологични нежелани реакции при Stivarga (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания е наблюдавана по-висока честота на HFSR при пациенти от азиатски произход (по-точно японски), лекувани със Stivarga в сравнение с тези от бялата раса (вж. точка 4.2). Мерките за профилактика на HFSR включват контрол на калусите и използване на стелки за обувки и ръкавици, за да се избегне стрес от натиск върху ходилата и дланите. Мерките при HFSR могат да включват използване на кератолитични кремове (напр. кремове на базата на урея, салицилова киселина или алфа хидроксилна киселина, приложени пестеливо само върху засегнатите зони) и овлажняващи кремове (приложени обилно) за облекчаване на симптомите. Трябва да се обмисли намаляване на дозата и/или временно преустановяване на приема на Stivarga или, при тежки или персистиращи случаи, окончателно прекратяване на приема на Stivarga (вж. точка 4.2).

Отклонения в биохимичните и метаболитни лабораторни тестове

Stivarga се свързва с повишена честота на отклоненията в стойностите на електролитите (включително хипофосфатемия, хипокалцемия, хипонатриемия и хипокалиемия) и метаболитни отклонения (включително повишение на тиреоидстимулиращия хормон, липаза и амилаза). Отклоненията обикновено са леки до умерени по тежест, не са свързани с клинични прояви и обикновено не изискват прекъсване на приема или намаляване на дозата. Препоръчва се проследяване на резултатите от биохимичните и метаболитни тестове по време на лечението със Stivarga и, ако е необходимо, започване на подходяща заместваща терапия съгласно стандартната клинична практика. Прекъсване на приема или намаляване на дозата, или окончателно преустановяване на приема на Stivarga трябва да се обмисли в случай на персистиращи или рецидивиращи значителни отклонения (вж. точка 4.2).

Важна информация относно някои от съставките

Този лекарствен продукт съдържа 56,06 mg натрий на дневна доза 160 mg, еквивалентни на 3% от максималния дневен прием 2 g натрий за възрастни, препоръчан от СЗО. Всяка дневна доза от 160 mg съдържа 1,68 mg лецитин (от соя).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инхибитори на CYP3A4 и UGT1A9/индуктори на CYP3A4

In vitro данни показват, че регорафениб се метаболизира чрез цитохром CYP3A4 и уридин дифосфат глюкуронилтрансфераза UGT1A9.

Приложението на кетоконазол (400 mg в продължение на 18 дни), мощен инхибитор на CYP3A4, заедно с единична доза регорафениб (160 mg в ден 5) е довело до повишаване на средната експозиция (AUC) на регорафениб с приблизително 33% и до спад на средната експозиция на активните метаболити, М-2 (N-оксид) и М-5 (N-оксид и N-деметил), с приблизително 90%. Препоръчва се да се избягва едновременната употреба на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кларитромицин, сок от грейпфрут, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, телитромицин и вориконазол), понеже ефектът им върху експозицията на регорафениб и метаболитите му при стационарно състояние не е проучван.

Едновременното приложение на мощен инхибитор на UGT1A9 (напр. мефенамова киселина, дифлунизал и нифлуминова киселина) по време на лечение с регорафениб трябва да се избягва, понеже ефектът им върху експозицията на регорафениб и метаболитите му при стационарно състояние не е проучван.

Прилагането на рифампицин (600 mg в продължение на 9 дни), мощен индуктор на CYP3A4, заедно с единична доза регорафениб (160 mg в ден 7) е довело до намаление на AUC на

регорафениб с приблизително 50%, 3- до 4-кратно повишение в средната експозиция на активния метаболит М-5 и не е довело до промяна в експозицията на активния метаболит М-2. Възможно е и други мощни индуктори на СYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и жълт кантарион) да засилят метаболизма на регорафениб. Мощните индуктори на СYP3A4 трябва да бъдат избягвани или трябва да се обмисли избор на алтернативен лекарствен продукт за едновременно приложение без или с минимален потенциал за индуциране на СYP3A4.

Субстрати на UGT1A1 и UGT1A9

In vitro данните показват, че регорафениб, както и активният му метаболит М-2, инхибират глюкуронирането, медирано от UGT1A1 и UGT1A9, докато М-5 инхибира само UGT1A1 в концентрации, които се постигат *in vivo* в стационарно състояние. Приложението на регорафениб с 5-дневно прекъсване преди прилагане на иринотекан е довело до повишаване с приблизително 44% на AUC на SN-38 – субстрат на UGT1A1 и активен метаболит на иринотекан. Наблюдавано е също така увеличение на AUC на иринотекан с приблизително 28%. Това показва, че едновременното приложение на регорафениб може да повиши системната експозиция на субстрати на UGT1A1 и UGT1A9.

Субстрати на протеина на резистентност на рак на гърдата (Breast cancer resistance protein – (BCRP)) и Р-гликопротеина

Приложението на регорафениб (160 mg за 14 дни) преди приложението на еднократна доза розувастатин (5 mg), BCRP субстрат, е довело до 3,8-кратно повишаване на средната експозиция (AUC) на розувастатин и 4,6-кратно повишаване на C_{max} .

Това показва, че едновременното приложение на регорафениб може да повиши плазмената концентрация на другия съпътстващ BCRP субстрат (напр. метотрексат, флувастатин, аторвастатин). По тази причина, се препоръчва пациентите да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на повишена експозиция на BCRP субстрати.

Клиничните данни показват, че регорафениб не повлиява фармакокинетиката на дигоксин и следователно може да се дава едновременно с Р-гликопротеин субстрати като дигоксин, без клинично значимо лекарствено взаимодействие.

Инхибитори на Р-гликопротеин и BCRP/индуктори на Р-гликопротеин и BCRP

In vitro проучванията показват, че активните метаболити М-2 и М-5 са субстрати на Р-гликопротеина и BCRP. Инхибиторите и индукторите на BCRP и Р-гликопротеина могат да повлияят на експозицията на М-2 и М-5. Не е известно клиничното значение на тези данни (вж. също точка 5.2).

Селективни субстрати на СYP изоформи

In vitro данни показват, че регорафениб е конкурентен инхибитор на цитохром СYP2C8 (K_i стойност 0,6 микромола), СYP2C9 (K_i стойност 4,7 микромола), СYP2B6 (K_i стойност 5,2 микромола) при концентрации, които се достигат *in vivo* в стационарно състояние (пикова плазмена концентрация 8,1 микромола). В по-малка степен е изразен *in vitro* инхибиторния потенциал към СYP3A4 (K_i стойност 11,1 микромола) и СYP2C19 (K_i стойност 16,4 микромола).

Проведено е едно клинично проучване със стандартизирани проби на субстрати за оценка на ефекта от 14-дневно приложение на 160 mg регорафениб върху фармакокинетиката на стандартизирани проби на субстрати на СYP2C8 (розиглитазон), СYP2C9 (S-варфарин), СYP2C19 (омепразол) и СYP3A4 (мидазолам).

Фармакокинетичните данни показват, че регорафениб може да се прилага едновременно със субстрати на СYP2C8, СYP2C9, СYP3A4 и СYP2C19 без клинично значими лекарствени взаимодействия (вж. също точка 4.4).

Антибиотици

Профилът концентрация-време показва, че регорафениб и неговите метаболити могат да бъдат включени в ентерохепаталната циркулация (вж. точка 5.2). Едновременното приложение с неомицин (слабо абсорбирано антимикробно средство, използвано за елиминиране на стомашно-чревната микрофлора, което може да повлияе на ентерохепаталната циркулация на регорафениб) няма ефект върху експозицията на регорафениб, но има приблизително 80% намаляване на експозицията на активните метаболити М-2 и М-5, които показват *in vitro* и *in vivo* сравнима фармакологична активност като регорафениб. Клиничното значение на това взаимодействие с неомицин не е известно, но може да доведе до намаляване на ефикасността на регорафениб. Фармакокинетичните взаимодействия с други антибиотици не са проучвани.

Секвестранти на жлъчните соли

Има вероятност регорафениб, М-2 и М-5 да преминават през ентеро-хепаталното кръвообращение (вж. точка 5.2). Секвестрантите на жлъчните соли, като напр. холестирамин и холестагел, може да взаимодействат с регорафениб като образуват нерастворими комплекси, които може да повлияят на абсорбцията (или реабсорбцията) и по този начин да доведат до потенциално намалена експозиция. Клиничното значение на тези потенциални взаимодействия не е известно, но може да доведе до намалена ефикасност на регорафениб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че регорафениб може да увреди плода.

Жените с детероден потенциал и мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и до 8 седмици след приключване на терапията.

Бременност

Липсват данни от употребата на регорафениб при бременни жени.

Въз основа на неговия механизъм на действие се предполага, че регорафениб причинява увреждане на плода, когато се прилага по време на бременност. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Stivarga не трябва да се използва по време на бременност, освен при категорична необходимост и след внимателна оценка на ползите за майката и риска за плода.

Кърмене

Не е известно дали регорафениб или метаболитите му се екскретират в кърмата.

При пълхове регорафениб или метаболитите му се екскретират в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето. Регорафениб може да увреди растежа и развитието на кърмачето (вж. точка 5.3).

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Stivarga.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на Stivarga върху фертилитета при хора. Резултати от проучвания върху животни показват, че регорафениб може да увреди мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на Stivarga върху способността за шофиране или работа с машини. Ако по време на лечението със Stivarga пациентите забележат симптоми, повлияващи способността им да се концентрират и да реагират, се препоръчва те да не шофират и да не използват машини, докато тези ефекти не отзвучат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на Stivarga се основава на данни от повече от 4 800 пациенти, лекувани в клиничните изпитвания, включително плацебо-контролирани данни от проучване фаза III за 636 пациенти с метастатичен колоректален карцином (КРК), 132 пациенти със гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ) и 374 пациенти с хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

Профилът на безопасност на регорафениб в тези проучвания е в съгласие с резултатите за безопасността от проучване фаза III В, проведено с 2872 пациенти с метастатичен колоректален карцином, чието заболяване е прогресирало след лечение със стандартни терапии.

Най-сериозните нежелани лекарствени реакции при пациенти, приемащи Stivarga, са тежко увреждане на черния дроб, хеморагия, перфорация на стомашно-чревния тракт и инфекция.

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 30\%$) при пациенти, приемащи Stivarga, са болка, кожна реакция ръка-крак, астения/умора, диария, намален апетит и прием на храна, хипертония и инфекция.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции, които се съобщават от клиничните изпитвания при пациенти, лекувани със Stivarga, са представени в Таблица 3. Те са класифицирани по системно-органични класове и е използван най-подходящият MedDRA термин за описание на определена реакция и нейните синоними и свързани състояния.

Нежеланите лекарствени реакции са групирани в съответствие с тяхната честота. Групите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщавани в клиничните изпитвания при пациенти, лекувани със Stivarga

Системо-органичен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция*				
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				Кератоакантом/ Плоскоклетъчен карцином на кожата	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения Анемия	Левкопения		Тромботична микроангиопатия	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност		
Нарушения на		Хипо-			

Системо- органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
ендокринната система		тиреоидизъм			
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит и прием на храна	Хипо- калиемия Хипо- фосфатемия Хипо- калциемия Хипо- натриемия Хипо- магнезиемия Хипер- урикемия Дехи- дратация			
Нарушения на нервната система		Главоболие Тремор Периферна невропатия		Синдром на обратима задна левко- енцефалопа- тия (PRES)	
Сърдечни нарушения			Инфаркт на миокарда Миокардна ишемия		
Съдови нарушения	Хеморагия* Хипертония		Хипертонич- на криза		Аневризми и артериални дисекации
Респираторни, гърдни и медиастинал- ни нарушения	Дисфония				
Стомашно- чревни нарушения	Диария Стоматит Повръщане Гадене Констипация	Нарушения на вкуса Сухота в устата Гастро- езофагеален рефлукс Гастро- ентерит	Перфорация на стомашно- чревния тракт* Фистула на стомашно- чревния тракт Панкреатит		
Хепато- билиарни нарушения	Хипербили- рубинемия Повишени трансамина- зи		Тежко увреждане на черния дроб (включително чернодробна недостатъч- ност)*#		
Нарушения на	Кожна	Алопеция	Нарушения	Синдром на	

Системо-органен клас (MedDRA)	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
кожата и подкожната тъкан	реакция ръка-крак** Обрив	Суха кожа Ексфо-лиативен обрив	на ноктите Еритема мултиформе	Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Протеинурия			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения/ умора Болка*** Повишена температура Възпаление на лигавиците				
Изследвания	Загуба на тегло	Повишена амилаза Повишена липаза Отклонение в международното нормализирано съотношение (INR)			

* съобщава се за случаи с летален изход

** синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия по MedDRA терминологията

***най-често съобщаваните видове болка ($\geq 10\%$) са болка в корема и болка в гърба

съгласно критериите за лекарствено индуцирано чернодробно увреждане (DILI) на международната експертна работна група на DILI

Описание на избрани нежелани реакции

В повечето случаи на тежко чернодробно увреждане, чернодробната дисфункция е започнала в рамките на първите 2 месеца от лечението и се е характеризирала с хепатоцелуларен тип увреждане, с повишение на трансаминазите >20 xГГН, последвано от повишение на билирубина. В клинични изпитвания, по-висока честота на тежко чернодробно увреждане с летален изход е наблюдавана при пациенти от японски произход (~1,5%) лекувани със Stivarga, в сравнение с пациенти, които не са от японски произход, (<0,1%).

В плацебо-контролирани изпитвания фаза III общата честота на хеморагия е 18,2% при пациентите, лекувани със Stivarga и 9,5% при пациенти, получаващи плацебо. Повечето случаи на събития с кръвене при пациенти на лечение със Stivarga са леки до умерени по тежест

(степени 1 и 2: 15,2%), най-често - епистаксис (6,1%). Летален изход при пациенти лекувани със Stivarga е нечест (0,7%) и включва събития, свързани с мозъка, дихателната, стомашно-чревната и пикочо-половата система.

В плацебо-контролирани изпитвания фаза III по-често се наблюдават инфекции при пациентите, лекувани със Stivarga, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (всички степени: 31,6% спрямо 17,2%). Повечето инфекции при пациентите, лекувани със Stivarga, са леки до умерени по тежест (степени 1 и 2: 23,0%) и включват инфекции на пикочните пътища (5,7%), назофарингит (4,0%) кожно-лигавични и системни гъбични инфекции (3,3%), както и пневмония (2,6). Летален изход, свързан с инфекция, се наблюдава по-често при пациенти, лекувани със Stivarga (1,0%), в сравнение с пациенти, получаващи плацебо (0,3%), и са били предимно събития, свързани с дихателната система.

В плацебо-контролираните изпитвания фаза III общата честота на кожна реакция ръка-крак е била по-висока при пациентите, лекувани със Stivarga, в сравнение с пациенти, получаващи плацебо (всички категории: 51,4% спрямо 6,5% КРК, 66,7% спрямо 15,2% ГИСТ и 51,6% спрямо 7,3% ХЦК). Повечето случаи на кожна реакция ръка-крак при пациенти на лечение със Stivarga са се проявявали по време на първия цикъл от лечението и са били леки до умерени по тежест (степени 1 и 2: 34,3% КРК, 44,7% ГИСТ и 39,3% ХЦК). Честотата на кожна реакция ръка-крак степен 3 е била 17,1% (КРК), 22,0% (ГИСТ) и 12,3% (ХЦК). Общата честота на кожна реакция ръка-крак (74,8%, КРК, 88,2%, ГИСТ и 67,1% ХЦК) е по-висока при пациентите от азиатски произход, лекувани със Stivarga, в сравнение с другите етноси. Честотата на кожна реакция ръка-крак степен 3 при пациентите от азиатски произход е 20,5% (КРК), 23,5% (ГИСТ) и 13,5% (ХЦК) (вижте точки 4.2 и 4.4).

В плацебо-контролираното изпитване фаза III, общата честота на хипертония е била по-висока при пациенти, лекувани със Stivarga, в сравнение с пациенти получаващи плацебо (29,6% спрямо 7,5% КРК, 60,6% спрямо 25,8% ГИСТ и 31,0% спрямо 6,2% ХЦК). Повечето случаи на хипертония при пациенти, лекувани със Stivarga, се проявяват по време на първия цикъл на лечение и са леки до умерени по тежест (степени 1 и 2: 20,9% КРК, 31,8% ГИСТ и 15,8% ХЦК). Честотата на хипертония от степен 3 е 8,7% (КРК), 28,0% (ГИСТ) и 15,2% ХЦК. Съобщава се за един случай с хипертония степен 4 при ГИСТ изпитването.

В плацебо-контролираното изпитване фаза III общата честота на свързаната с лечението протеинурия е била 9,1% при пациенти, лекувани със Stivarga, в сравнение с 1,9% при пациентите, получаващи плацебо. От тези събития при 35,6% в групата на лечение със Stivarga и при 54,5% в групата на лечение с плацебо се съобщава, че не са отзвучали.

Общо от всички клинични изпитвания за случаите на сърдечни нарушения (всички степени) има по-чести (13,7% в сравнение с 6,5%) съобщения при лекуваните със Stivarga пациенти на възраст на и над 75 години (N=410) в сравнение с лекуваните със Stivarga пациенти на възраст под 75 години (N=4108).

Отклонения в резултатите от лабораторните тестове

Отклонения в резултатите от лабораторните тестове в хода на лечението, наблюдавани в плацебо-контролираните изпитвания фаза III, са представени в Таблица 4 и Таблица 4а (вж. също точка 4.4).

Таблица 4: Отклонения в резултатите от лабораторните тестове в хода на лечението, съобщавани в плацебо-контролирано изпитване фаза III при пациенти с метастатичен КРК (CORRECT), ГИСТ (GRID) и ХЦК (RESORCE)

Лабораторен показател (в % от изследваните проби)	m КРК (CORRECT)				ГИСТ (GRID)				ХЦК (RESORCE)			
	Stivarga плюс BSC (n= 500)	Плацебо плюс BSC (n=253)	Stivarga плюс BSC (n= 500)	Плацебо плюс BSC (n=253)	Stivarga плюс BSC (n= 132)	Плацебо плюс BSC (n= 66)	Stivarga плюс BSC (n=132)	Плацебо плюс BSC (n= 66)	Stivarga плюс BSC (n= 374)	Плацебо плюс BSC (n=193)	Stivarga плюс BSC (n= 374)	Плацебо плюс BSC (n=193)
	Степен ^a				Степен ^b				Степен ^b			
	Всички Степени %		Степен 3/4 %		Всички Степени %		Степен 3/4 %		Всички Степени %		Степен 3/4 %	
Нарушения на кръвта и лимфната система	78.5	66.3	5.3	2.8	75.0	72.7	3.0	1.5	72.5	71.3	6.0	4.8
Понижен хемоглобин	40.5	16.8	2.8	0.4	12.9	1.5	0.8	1.5	63.1	50.0	5.4	0
Тромбоцитопения	2.8	0	0.6	0	15.9	12.1	3.1	3.0	13.6	14.9	3.0	1.0
Неутропения	54.1	34.8	9.3	4.0	29.9	24.2	7.6	3.0	67.8	58.5	17.4	11.7
Нарушения на метаболизма и храненето												
Хипокалциемия	59.3	18.3	1.2	1.2	16.7	4.5	1.5	0	23.4	10.1	0.3	0
Хипокалиемия	25.7	8.3	4.3	0.4	20.5	3.0	3.0	0	30.7	9.0	4.3	2.1
Хипофосфатемия	57.4	11.1	31.1	3.6	54.5	3.1	21.2	1.5	70.4	31.4	33.9	6.9
Хепатобилиарни нарушения												
Хипербилирубинемия	44.6	17.1	12.2	8.4	33.3	12.1	3.8	1.5	78.2	54.5	15.9	15.7
Повишена 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
Повишена 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
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища												
Протеинурия	83.6	61.0	1.8	0.8	59.2	52.5	3.1	3.4	51.0	36.5	16.7	3.1
Изследвания												
Повишено 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
Повишена липаза	46.0	18.7	11.4	4.4	14.4	4.6	0.8	0	40.5	27.0	14.2	8.7
Повишена амилаза	25.5	16.7	2.6	2.4	-	-	-	-	23.0	19.0	2.8	2.7

^a Общи терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), Версия 3.0

^b Общи терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), Версия 4.0

- Международно нормализирано съотношение
BSC = най-добри поддържащи грижи

В сравнение с глобалното изпитване фаза III (CORRECT) при КРК с включени пациенти предимно от бялата раса (~80%), по-висока честота на повишени стойности на чернодробните ензими е наблюдавана при лекувани със Stivarga пациенти от азиатското изпитване фаза III (CONCUR) при КРК, с включени предимно (>90%) пациенти от Източна Азия.

Таблица 4а: Свързани с лечението отклонения в тестове за чернодробните ензими в плацебо-контролирано изпитване фаза III при пациенти от азиатски произход с метастатичен КРК (CONCUR)

Лабораторен показател (в % от изследваните проби)	Stivarga плюс BSC [§] (N=136)			Плацебо плюс BSC [§] (N=68)		
	Всички степени *	Степен 3*	Степен 4*	Всички степени *	Степен 3*	Степен 4*
Повишен билирубин	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Повишен AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Повишен ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Най-добри поддържащи грижи

* Общи терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE), Версия 4.0

При плацебо-контролирани изпитвания фаза III, тестовете за тиреостимулиращ хормон (thyroid stimulating hormone - TSH) показват >ГГН след изходно ниво при 34,6% от пациентите, които са на лечение със Stivarga и при 17,2% от пациентите на плацебо. За TSH >4 пъти ГГН след изходно ниво е съобщавано при 6,5% от пациентите, лекувани със Stivarga и при 1,3% от пациентите, получаващи плацебо. Съобщават се концентрации на свободния трийодтиронин (FT3) след изходно ниво по-ниски от долната граница на нормата (<ДГН) при 29,2% от пациентите на лечение със Stivarga и при 20,4% от пациентите, получаващи плацебо. Съобщават се концентрации на свободния тироксин (FT4) след изходно ниво <ДГН при 8,1% от пациентите на лечение със Stivarga и при 5,6% от пациентите, получаващи плацебо. Общо приблизително 4,6% от пациентите, лекувани със Stivarga са развили хипотиреоидизъм, изискващ хормонозаместителна терапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-високата клинично проучвана доза на Stivarga е била 220 mg на ден. Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции при тази доза са дерматологични прояви, дисфония, диария, възпаление на лигавиците, сухота в устата, намален апетит, хипертония и умора.

Няма специфичен антидот за предозиране със Stivarga. В случай на съмнение за предозиране, приемът на Stivarga трябва незабавно да бъде преустановен и трябва да се започне прилагане на най-добрите поддържащи грижи от медицински специалист, и пациентът трябва да се наблюдава до настъпване на клинично стабилизиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори;
АТС код: L01EX05

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Регорафениб е перорално средство за деактивиране на тумори, който мощно блокира множество протеинкинази, включително киназите, участващи в туморната ангиогенеза (VEGFR1, -2, -3, TIE2), онкогенезата (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), метастази (VEGFR1, PDGFR, FGFR) и туморен имунитет (CSF1R). По-специално, регорафениб инхибира мутирания KIT – главен онкогенен фактор при гастроинтестинални стромални тумори, и по този начин блокира пролиферацията на туморни клетки. В предклинични проучвания регорафениб демонстрира мощна противотуморна активност при широк спектър от туморни модели, включително модели на колоректални и гастроинтестинални стромални и хепатоцелуларни тумори, която вероятно се медира от неговите антиангиогенни и антипролиферативни ефекти. В допълнение регорафениб намалява нивата на макрофагите, свързани с тумора, показва антиметастатични ефекти *in vivo*. Основните метаболити при хора (M-2 и M-5) проявяват сходна ефикасност, сравнена с регорафениб при *in vitro* и *in vivo* модели.

Клинична ефикасност и безопасност

Метастатичен колоректален карцином (КРК)

Клиничните ефикасност и безопасност на Stivarga са проучени в международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III (CORRECT) при пациенти с метастатичен колоректален карцином, при които е имало прогресия след неуспех на стандартната терапия.

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост (Overall Survival, OS). Вторичните крайни точки са преживяемост без прогресия (Progression Free Survival, PFS), обективизирана степен на отговор на тумора (Objective Tumour Response Rate, ORR) и степен на контрол на заболяването (Disease Control Rate, DCR).

Общо 760 пациенти са рандомизирани 2:1 да получават регорафениб 160 mg (4 таблетки Stivarga, всяка от които съдържа 40 mg регорафениб) перорално веднъж дневно (N=505) плюс най-добри поддържащи грижи (BSC) или съответно плацебо (N=255) плюс BSC в продължение на 3 седмици на лечение, последвани от 1 седмица без лечение. Средната получена дневна доза регорафениб е 147 mg.

Пациентите са продължили терапията до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Предварително планиран междинен анализ за ефикасност е извършен, когато са настъпили 432 смъртни случая. Заслепяването в проучването е отменено, след като този планиран междинен анализ на OS преминава предварително определената граница за ефикасност.

При 760-те рандомизирани пациенти средната възраст е 61 години, 61% са мъже, 78% са от бялата раса, а всички пациенти имат изходен функционален статус (PS) по ECOG 0 или 1. PS ≥ 2 по време на лечението със Stivarga се съобщава при 11,4% от пациентите. Медианата на продължителност на лечението и дневната доза, както и честотата на промяна на дозата и намаляване на дозата са били сходни с тези, наблюдавани при получаващи плацебо пациенти с PS ≥ 2 (8,3%). Повечето пациенти с PS ≥ 2 са преустановили лечението поради прогресия на заболяването. Основната локализация на заболяването е дебелото черво (65%), ректума (29%) или и двете (6%). За KRAS мутация се съобщава при 57% от пациентите към момента на включване в проучването.

Повечето пациенти (52%) са получили 3 или по-малко предишни линии на лечение за метастатично заболяване. Терапиите са включвали лечение с химиотерапия на базата на флуоропиримидини, анти-VEGF терапия и, ако пациентът е носител на див тип KRAS, анти-EGFR терапия.

Добавянето на Stivarga към BSC е довело до значително по-продължителна преживяемост в сравнение с плацебо плюс BSC с p -стойност 0,005178 от стратифициран log rank тест, коефициент на риск 0,774 [95% CI 0,636; 0,942] и медиана на OS 6,4 месеца в сравнение с 5,0 месеца (вж. Таблица 5 и Фигура 1). PFS е била значително по-дълга при пациенти, приемащи Stivarga плюс BSC (коефициент на риск: 0,494, $p < 0,000001$, вж. Таблица 5). Честотата на отговор (пълен или частичен отговор) е била съответно 1% и 0,4% за пациентите, лекувани със Stivarga и с плацебо ($p = 0,188432$, едностранно). DCR (пълен отговор или частичен отговор или стабилно заболяване) е била значително по-висока при пациенти, лекувани със Stivarga (41,0% спрямо 14,9%, $p < 0,000001$, едностранно).

Таблица 5: Резултати за ефикасност от проучването CORRECT

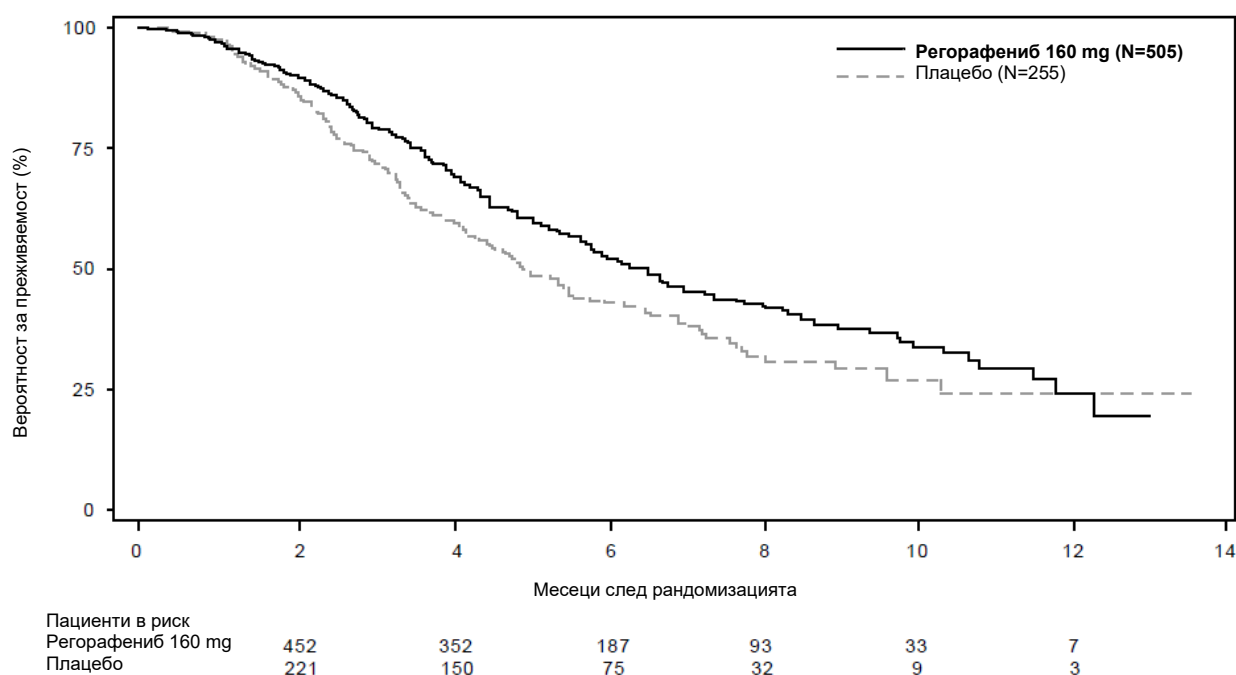
Параметър за ефикасност	Коефициент на риск* (95% CI)	p-стойност (едностранно)	Медиана (95% CI)	
			Stivarga плюс BSC [§] (N=505)	Плацебо плюс BSC [§] (N=255)
Обща преживяемост (OS)	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 месеца (5,9; 7,3)	5,0 месеца (4,4; 5,8)
Преживяемост без прогресия** (PFS)	0,494 (0,419; 0,582)	< 0,000001	1,9 месеца (1,9; 2,1)	1,7 месеца (1,7; 1,7)

[§] Най-добри поддържащи грижи

* Коефициентът на риск < 1 е в полза на Stivarga

** на база на оценката на туморния отговор от страна на изследователя

Фигура 1: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (OS)



Анализите по подгрупи на OS и PFS според възрастта (<65; ≥65), пола, ECOG PS, първичното място на заболяването, времето от първото диагностициране на метастазиралото заболяване, предшестващото противораково лечение, предишните линии на лечение на метастазиралото заболяване и KRAS мутационния статус показват ефект от лечението в полза на схемата с регорафениб в сравнение със схемата с плацебо.

Резултатите от анализа по подгрупи по исторически KRAS мутационен статус показва ефект от лечението по отношение на OS в полза на регорафениб в сравнение с плацебо при пациентите с тумори с KRAS див тип, докато при болните с KRAS мутация се съобщава за числено по-нисък ефект. Ефектът от лечението по отношение на PFS в полза на регорафениб е наблюдаван независимо от KRAS мутационния статус. Коефициентът на риск (95% CI) за OS е 0,653 (0,476 до 0,895) при пациенти с тумори с KRAS див тип и 0,867 (0,670 до 1,123) при болни с тумори с KRAS мутация без данни за хетерогенност на ефекта от лечението (тест за взаимодействие без статистическа значимост). Коефициентът на риск (95% CI) за PFS е 0,475 (0,362 до 0,623) при пациентите с тумори с KRAS див тип и 0,525 (0,425 до 0,649) при болните с тумори с KRAS мутация.

Второ международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, проучване фаза III (CONCUR) оценява ефикасността и безопасността на Stivarga при 204 предварително лекувани пациенти от азиатски произход (>90% Източна Азия) с метастатичен колоректален карцином, които са прогресирали след неуспех на флуоропиримидин-базирана химиотерапия. Само 59,5% от включените в проучването CONCUR пациенти, в миналото са били лекувани с насочени към VEGF или EGFR агенти. Първичната крайна точка за ефикасност е OS. Добавянето на Stivarga към BSC е довело до значително по-продължителна преживяемост в сравнение с плацебо плюс BSC, с коефициент на риска 0,550 ($p = 0,000159$ стратифициран log rank тест) и медиана на OS 8,8 месеца в сравнение с 6,3 месеца [95% CI 0,395; 0,765]. PFS е също така значително по-дълъга при пациенти, приемащи Stivarga плюс BSC (коефициент на риск: 0,311, $p < 0,000001$), медиана на PFS 3,2 месеца със Stivarga спрямо 1,7 месеца с плацебо. Профилът на безопасност на Stivarga плюс BSC в проучването CONCUR е сходен с профила на безопасност, наблюдаван в проучването CORRECT.

Гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ)

Клиничната ефикасност и безопасност на Stivarga са проучени в международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване от фаза III (GRID) при пациенти със гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ), лекувани преди това с 2 инхибитора на тирозин-киназата (иматиниб и сунитиниб).

Анализът за първичната крайна точка за ефикасността време на преживяемост без прогресия (PFS) е извършен след 144 PFS събития (централна заслепена оценка). Също така са оценени вторичните крайни точки, включително времето до прогресия (TTP) и общата преживяемост (OS) (междинен анализ).

Общо 199 пациенти със ГИСТ са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или 160 mg регорафениб плюс най-добри поддържащи грижи (BSC; N=133) перорално един път дневно, или съответстващо плацебо плюс BSC (N=66) в продължение на 3 седмици на лечение, последвани от 1 седмица без лечение. Средната получена дневна доза регорафениб е 140 mg.

Пациентите са били на терапия до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На пациентите с прогресия на заболяването е предложено отворено лечение с регорафениб (опция за прехвърляне). На пациентите, приемащи регорафениб, с прогресия на заболяването, при които по преценка на изследователя има клинична полза от лечението с регорафениб, е предложено да продължат при отворено лечение с регорафениб.

От рандомизираните общо 199 пациенти, средната възраст е била 58 години, 64% са мъже, 68% били от бялата раса, като всички пациенти са имали изходен пърформанс статус (PS) по ECOG

0 или 1. Общото средно време от най-наскорошната прогресия или рецидив до рандомизацията е било 6 седмици.

Регорафениб плюс BSC обуславя значително по-дълга PFS в сравнение с плацебо плюс BSC с коефициент на риск от 0,268 [95% CI 0,185; 0,388] и медиана на PFS 4,8 месеца спрямо 0,9 месеца ($p < 0,000001$). Относителният риск за прогресия на заболяването или смърт е намален с около 73,2% при пациенти, лекувани с регорафениб, в сравнение с пациенти, лекувани с плацебо (вж. Таблица 6, Фигура 2). Удължаването на PFS е стабилно, независимо от възрастта, пола, географското разположение, предходни терапии, PS по ECOG.

TTP е значително по-дълго при пациенти, получаващи регорафениб плюс BSC, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо плюс BSC с коефициент на риск от 0,248 [95% CI 0,170; 0,364], и медиана на TTP 5,4 месеца спрямо 0,9 месеца ($p < 0,000001$) (вж. Таблица 6).

Коефициентът на риск за анализа на OS е бил 0,772 (95% CI, 0,423; 1,408, $p = 0,199$; медиана на OS не е достигната в нито едно от рамената); 85% от пациентите, които първоначално са били рандомизирани за групата с плацебо са получили лечение с регорафениб след прогресия (вж. Таблица 6, Фигура 3).

Таблица 6: Резултати за ефикасност от проучването GRID

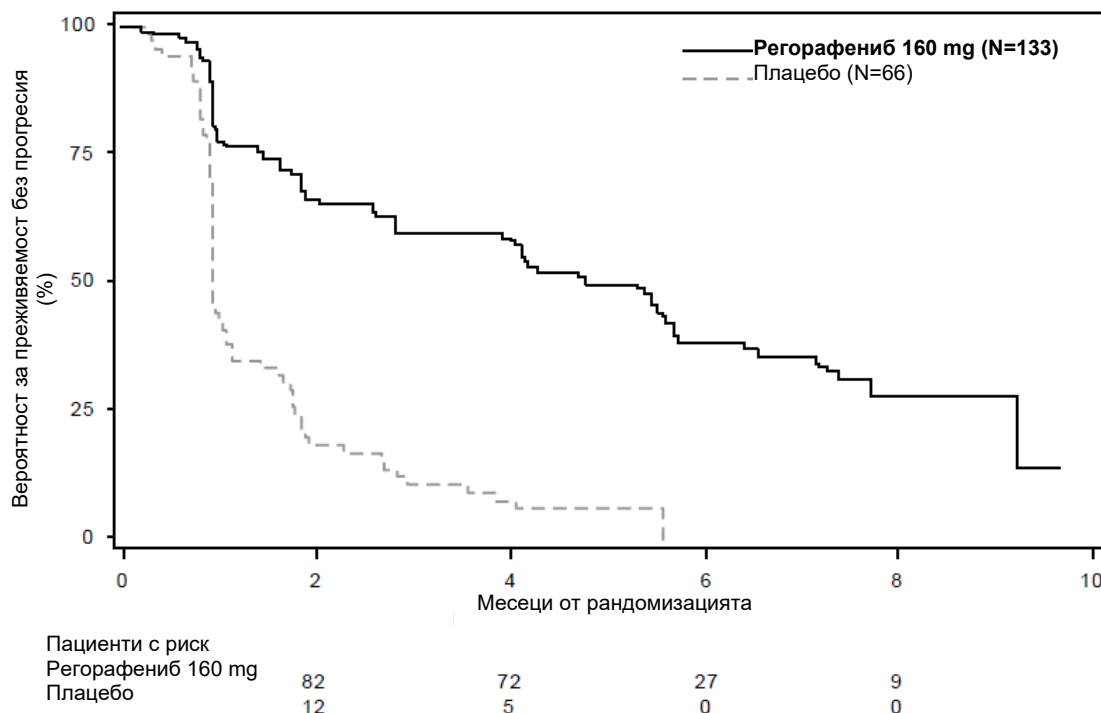
Параметър за ефикасност	Коефициент на риск* (95% CI)	p-стойност (едностранно)	Медиана (95% CI)	
			Stivarga плюс BSC [§] (N=133)	Плацебо плюс BSC [§] (N=66)
Преживяемост без прогресия (PFS)	0,268 (0,185; 0,388)	< 0,000001	4,8 месеца (4,0; 5,7)	0,9 месеца (0,9; 1,1)
Време до прогресия (Time To Progression, TTP)	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 месеца (4,1; 5,7)	0,9 месеца (0,9; 1,1)
Обща Преживяемост (OS)	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	НД**	НД**

[§] Най-добри поддържащи грижи

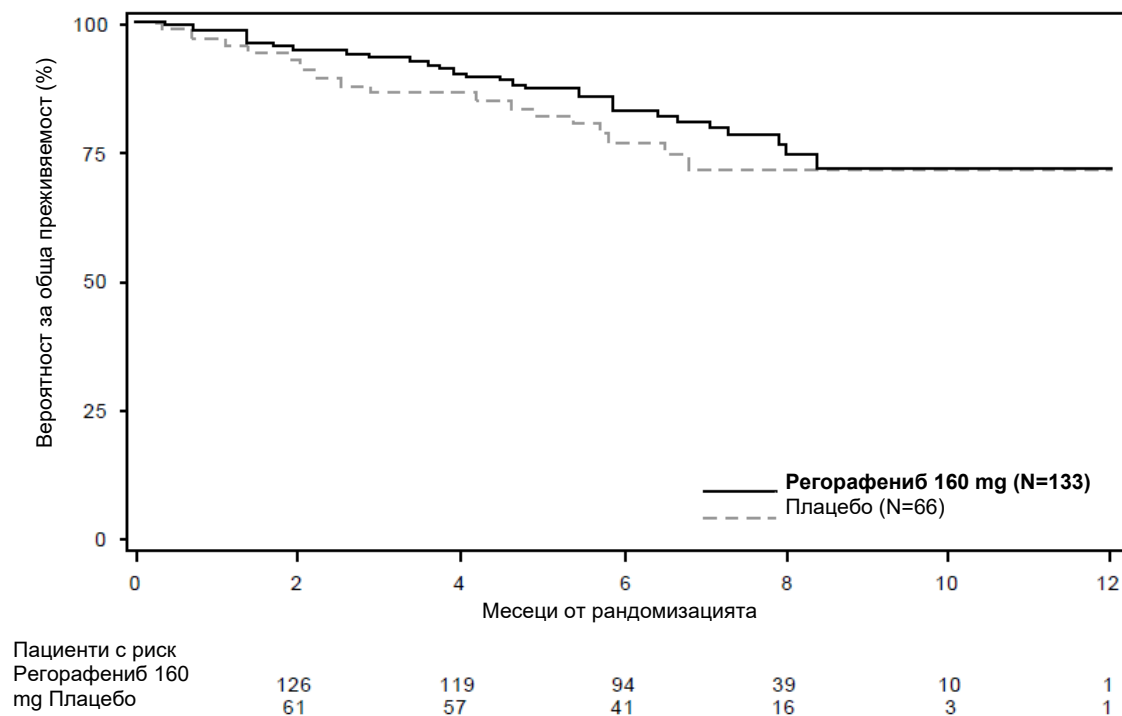
* Коефициент на риск < 1 е в полза на Stivarga

** НД: не е достигната

Фигура 2: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (PFS)



Фигура 3: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (OS)



В допълнение, 56 пациенти на плацебо плюс BSC са получили открито Stivarga след прехвърлянето от едната в другата група след прогресия на заболяването и общо 41 пациенти на Stivarga плюс BSC са продължили лечението със Stivarga след прогресия на заболяването.

Медианата на вторичната PFS (измерена по оценката на изследователя) е била съответно 5,0 и 4,5 месеца.

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

Клиничната ефикасност и безопасност на Stivarga са оценени в международно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III (RESORCE) при пациенти с хепатоцелуларен карцином, които преди това са лекувани със сорафениб.

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост (OS). Вторичните крайни точки са преживяемост без прогресия (PFS), време до прогресия (TTP) степен на обективен отговор на тумора (ORR) и степен на контрол на заболяването (DCR).

Общо 573 пациенти с ХЦК са рандомизирани 2:1 да получават или 160 mg регорафениб перорално веднъж дневно (n=379) плюс най-добри поддържащи грижи (BSC), или плацебо (n=194) плюс BSC за 3 седмици на терапия, последвано една седмица без терапия. Средната дневна доза регорафениб е 144 mg. Пациентите са подходящи за включване в проучването, ако имат радиологична прогресия на заболяването по време на лечение със сорафениб и ако имат чернодробен функционален статус Child-Pugh клас А. Пациентите, които прекратяват окончателно лечението със сорафениб поради токсичност, свързана със сорафениб, или понесат по-малко от 400 mg сорафениб веднъж дневно преди прекратяването, са изключени от проучването. Рандомизирането е извършено в рамките на 10 седмици след последната доза сорафениб. Пациентите продължават терапията със Stivarga до клинична или радиологична прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. По преценка на изследователя обаче пациентите могат да продължат лечението със Stivarga след прогресия.

Демографските данни и характеристиките на заболяването на изходно ниво при групите на лечение със Stivarga и плацебо са сравними и са показани по-долу за всичките 573 рандомизирани пациенти:

- медиана на възрастта: 63 години
- мъже: 88%
- европейци: 36%, азиатци: 41%
- функционален статус (PS) 0 по ECOG: 66% или PS 1 по ECOG: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- етиологията включва хепатит В (38%), хепатит С (21%), неалкохолен стеатозен хепатит (NASH, 7%)
- отсъствие на макроскопска съдова инвазия и екстрахепатално разпространение на тумора: 19%
- стадий В по BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer): 13%; стадий С по BCLC: 87%
- локорегионална трансартериална емболизация или химиотерапевтични процедури: 61%
- лъчетерапия преди лечението с регорафениб: 15%
- средна продължителност на лечението със сорафениб: 7,8 месеца

Добавянето на Stivarga към BSC води до статистически значимо подобрение на OS в сравнение с плацебо плюс BSC, с коефициент на риск 0,624 [95% CI 0,498, 0,782], $p=0,000017$ стратифициран log rank тест и медиана на OS 10,6 месеца, спрямо 7,8 месеца (вж. Таблица 7 и Фигура 4).

Table 7: Резултати от проучването за ефикасност RESORCE

Показател за ефикасност	Коефициент на риск* (95% CI)	p-стойност (едностранно)	Медиана (95% CI)	
			Stivarga плюс BSC [§] (N=379)	Плацебо плюс BSC [§] (N=194)
Обща преживяемост (OS)	0,624 (0,498,0,782)	0,000017	10,6 months (9,1, 12,1)	7,8 months (6,3, 8,8)
Преживяемост без прогресия ** (PFS)	0,453 (0,369, 0,555)	<0,000001	3,1 months (2,8, 4,2)	1,5 months (1,4, 1,6)
Време до прогресия ** (TTP)	0,439 (0,355,0,542)	<0,000001	3,2 months (2,9, 4,2)	1,5 months (1,4, 1,6)
			Проценти	
Обективен отговор**# (ORR)	NA	0,003650	11%	4%
Честота на постигане на контрол на заболяването **# (DCR)	NA	<0,000001	65%	36%

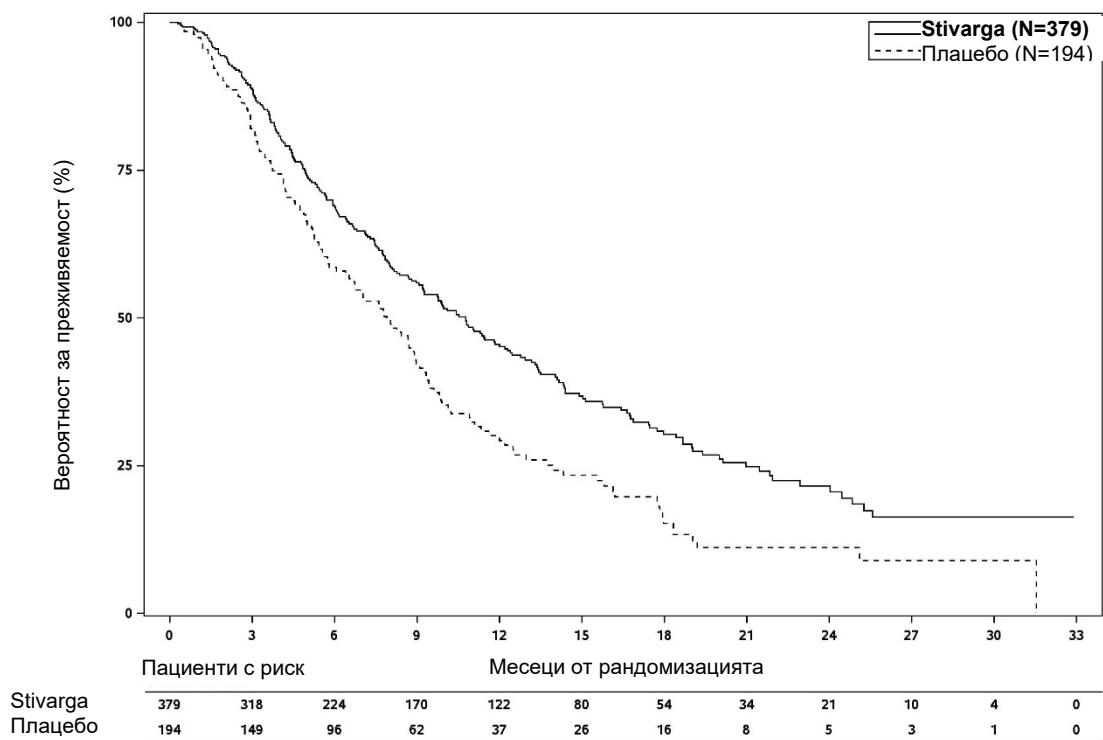
[§] Най-добри поддържащи грижи

* Коефициент на риск < 1 е в полза на Stivarga

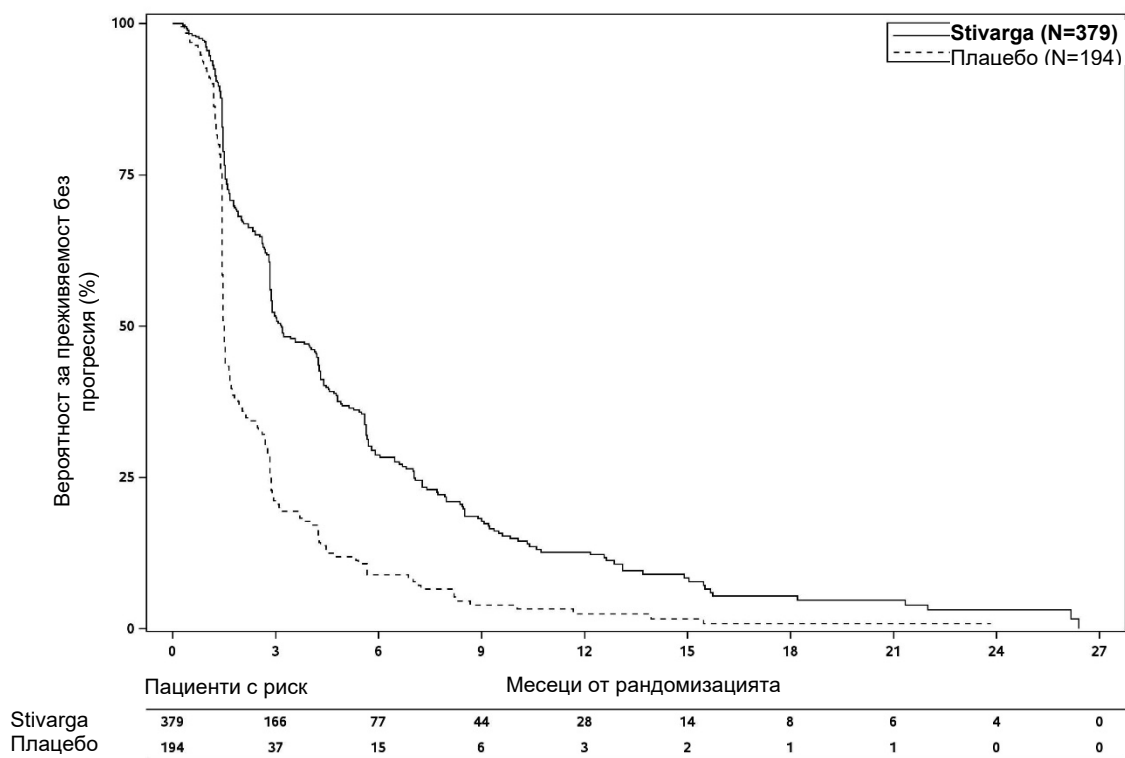
** на база на оценката на туморния отговор от изследователя чрез модифициран RECIST

Степен на отговор (пълен или частичен отговор), DCR (пълен или частичен отговор или стабилно заболяване постигнато за 6 седмици)

Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (OS)



Фигура 5: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия (PFS) (mRECIST)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Stivarga във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на аденокарцином на дебелото черво и ректума (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Stivarga в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на солидни малигнени тумори (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Stivarga във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на хепатоцелуларен карцином (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Регорафениб достига средни пикови плазмени нива от около 2,5 mg/l около 3 до 4 часа след единична перорална доза от 160 mg регорафениб, приложена като 4 таблетки, всяка от които съдържа 40 mg. След единични дози от 60 mg или 100 mg средната относителна бионаличност на таблетките в сравнение с перорален разтвор е била съответно 69% и 83%.

Концентрациите на регорафениб и неговите основни фармакологично активни метаболити (M-2 и M-5) са най-високи, когато се приема след закуска с ниско съдържание на мазнини (лека) в сравнение със закуска с високо съдържание на мазнини или на гладно. Експозицията на регорафениб е била повишена с 48% при прием с богата на мазнини закуска и с 36% при приложение с бедна на мазнини закуска в сравнение с прием на гладно. Експозицията на метаболитите M-2 (N-оксид) и M-5 (N-оксид и N-дезметил) е по-висока при прилагане на регорафениб заедно с бедна на мазнини закуска в сравнение с прием на гладно и по-ниска при прием с богата на мазнини храна в сравнение с прием на гладно.

Разпределение

Профилът плазмена концентрация-време за регорафениб както и за основните му циркулиращи метаболити показва множество пикове в хода на дозовия интервал от 24 часа, които се отдават на ентерохепаталната циркулация. *In vitro* регорафениб се свързва с човешките плазмени протеини в във висока степен (99,5%). *In vitro* M-2 и M-5 се свързват с протеините на висока степен (съответно 99,8% и 99,95%) в сравнение с регорафениб. Метаболитите M-2 и M-5 са слаби субстрати на P-gp. Метаболитът M-5 е слаб субстрат на BCRP.

Биотрансформация

Регорафениб се метаболизира основно в черния дроб чрез оксидативен метаболизъм, медиран от CYP3A4, както и чрез глюкурониране, медирано от UGT1A9. Два основни и шест второстепенни метаболита на регорафениб са идентифицирани в плазмата. Основните циркулиращи в човешката плазма метаболити на регорафениб са M-2 (N-оксид) и M-5 (N-оксид и N-дезметил), които са фармакологично активни и имат подобни концентрации с тези на регорафениб в стационарно състояние. M-2 допълнително се метаболизира чрез оксидативен метаболизъм, медиран от CYP3A4, както и чрез глюкурониране, медирано от UGT1A9.

Метаболитите могат да бъдат редуцирани или хидролизирани в стомашно-чревния тракт от микробната флора, което позволява реабсорбцията на неконюгираното лекарствено вещество и метаболити (ентерохепатална циркулация).

Елиминиране

След перорално приложение средният елиминационен полуживот за регорафениб и неговия метаболит M-2 в плазмата варира от 20 до 30 часа в различни проучвания. Средният елиминационен полуживот за метаболита M-5 е приблизително 60 часа (диапазон от 40 до 100 часа).

Приблизително 90% от радиоактивната доза се отделя в рамките на 12 дни след приложение, като около 71% от дозата се екскретира във фекалиите (47% като изходно вещество, 24% като метаболити) и около 19% от дозата се екскретира в урината като глюкурониди. При стационарно състояние екскрецията на глюкуронидите с урината спада под 10%. Установеното във фекалиите изходно вещество може да се дължи на разграждането в червата на глюкуронидите или на редуцията на метаболита М-2 (N-оксид), както и на неабсорбиран регорафениб.

М-5 може да се редуцира до М-4 в стомашно-чревния тракт от микробната флора, което позволява реабсорбцията на М-4 (ентерохепатална циркулация). Накрая М-5 се екскретира чрез М-4 като М-6 (карбоксилна киселина) във фекалиите.

Линейност/нелинейност

Системната експозиция на регорафениб в стационарно състояние се увеличава пропорционално на дозата до 60 mg и по-малко от пропорционално при дози, по-големи от 60 mg. Кумулирането на регорафениб в стационарно състояние води до приблизително двукратно повишаване на плазмените концентрации, което е в съответствие с елиминационния полуживот и честотата на приложение. В стационарно състояние регорафениб достига средни пикови плазмени нива от около 3,9 mg/l (8,1 микромола) след перорално приложение на 160 mg регорафениб, а съотношението между пиковото и най-ниското ниво на средната плазмена концентрация е по-малко от 2.

И двата метаболита М-2 и М-5 демонстрират нелинейно кумулиране, което може да се дължи на ентерохепатална рециркулация или на насищане на метаболитния път на UGT1A9. Докато плазмените концентрации на М-2 и М-5 след единична доза регорафениб са много по-ниски от тези на изходното вещество, плазмените концентрации при стационарно състояние на М-2 и М-5 са сравними с тези на регорафениб.

Чернодробно увреждане

Експозицията на регорафениб и неговите метаболити М-2 и М-5 е сравнима при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A) и пациенти с нормална чернодробна функция. Ограничени данни при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) показват сходна експозиция в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция след прилагане на единична доза от 100 mg регорафениб. Няма данни за пациенти с Child-Pugh C (тежко) чернодробно увреждане. Регорафениб основно се елиминира през черния дроб и е възможно експозицията да е повишена в тази популация пациенти.

Бъбречно увреждане

Наличните клинични данни и фармакокинетичното моделиране на базата на физиологията показват сходна експозиция в стационарно състояние на регорафениб и метаболитите му М-2 и М-5 при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с тежко бъбречно увреждане, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, експозицията на регорафениб е била сходна, докато експозицията на М-2 и М-5 е намаляла с около 30% при стационарно състояние, което не се счита за клинично значимо.

Фармакокинетиката на регорафениб не е проучена при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. Фармакокинетичното моделиране на база физиологията обаче не прогнозира релевантни промени в експозицията при тези пациенти.

Старческа възраст

Възрастта не повлиява фармакокинетиката на регорафениб в проучвания възрастов интервал (29 - 85 години).

Пол

Фармакокинетиката на регорафениб не зависи от пола.

Етнически различия

Експозицията на регорафениб в различни азиатски популации (китайска, японска, корейска) е в същите граници, каквито се наблюдават при хора от европеидната раса.

Сърдечна електрофизиология/удължаване на QT-интервала

Не са наблюдавани ефекти на удължаване на QTc след приложение на 160 mg регорафениб в стационарно състояние в специално проучване на QT-интервала при мъже и жени с ракови заболявания.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Системна токсичност

След многократно приложение при мишки, плъхове и кучета нежелани лекарствени ефекти са наблюдавани в редица органи, предимно в бъбреците, черния дроб, храносмилателната система, щитовидната жлеза, лимфо-/хематопоеичната система, ендокринната система, репродуктивната система и кожата. Наблюдавана е леко повишена честота на задебеляване на атриовентрикуларните клапи на сърцето при 26-седмично проучване на токсичността при многократно приложение при плъхове. Това може да се дължи на ускоряване на свързан с възрастта физиологичен процес. Тези ефекти са настъпили при системни експозиции в диапазона на или по-ниски от очакваната експозиция при хора (въз основа на сравнение на AUC).

Изменения на зъбите и костите и нежеланите реакции от страна на възпроизводителната система са били по-изразени при млади и подрастващи животни, както и при плъхове в подрастваща възраст и показват потенциален риск за деца и юноши.

Репродуктивна токсичност и токсичност по отношение на развитието

Не са провеждани специални проучвания по отношение на фертилитета. Въпреки това, трябва да бъде отчетен потенциалът на регорафениб да въздейства неблагоприятно върху мъжката и женската репродуктивност на базата на морфологични промени в тестисите, яйчниците и матката, наблюдавани след многократно прилагане при плъхове и кучета при експозиции под очакваната експозиция при хора (въз основа на сравнение на AUC). Наблюдаваните промени са само частично обратими.

Демонстриран е ефект на регорафениб върху вътрематочното развитие при зайци при експозиции под очакваната експозиция при хора (въз основа на сравнение на AUC). Основните находки включват малформации на пикочната система, сърцето и големите съдове и скелета.

Генотоксичност и канцерогенност

Няма данни за генотоксичен потенциал на регорафениб от стандартни *in vitro* и *in vivo* тестове при мишки.

Не са провеждани проучвания за карциногенен потенциал на регорафениб.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучвания за оценка на риска за околната среда показват, че регорафениб има потенциал да не се разпада, да бъде биоакмулиращ и токсичен за околната среда и може да представлява опасност за повърхностните води и за седимента (вж. точка 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Повидон (К-25)
Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Лецитин (от соя)
Макрогол 3350
Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Талк
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на бутилката лекарственият продукт е доказано стабилен в рамките на 7 седмици. След това лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Съхранявайте бутилката плътно затворена.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла, непрозрачна бутилка от HDPE, затворена с капачка на винт от PP/PP (полипропилен) със запечатваща вложка и сушител с молекулярно сито.

Всяка бутилка съдържа 28 филмирани таблетки.

Видове опаковки

Опаковка с 28 филмирани таблетки.
Опаковка с 84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не изваждайте сушителя от бутилката.

Този лекарствен продукт може да представлява опасност за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 Август 2013 г.
Дата на последно подновяване: 22 Май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

[Притежателят на разрешението за употреба \(ПРУ\)](#) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stivarga 40 mg филмирани таблетки
регорафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg регорафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий и лецитин (от соя), вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
84 (3 x 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не изваждайте сушителя от бутилката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

stivarga 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Stivarga 40 mg филмирани таблетки
регорафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg регорафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа натрий и лецитин (от соя).
Преди употреба прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не изваждайте сушителя от бутилката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Stivarga 40 mg филмирани таблетки регорафениб (regorafenib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Stivarga и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stivarga
3. Как да приемате Stivarga
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Stivarga
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Stivarga и за какво се използва

Stivarga съдържа активното вещество регорафениб. Това е лекарство, използвано за лечение на рак чрез забавяне на растежа и разпространението на раковите клетки и прекъсване на кръвоснабдяването, което поддържа растежа на раковите клетки.

Stivarga се използва за лечение на:

- рак на дебелото черво или на ректума, който се е разпространил към други части на тялото, при възрастни пациенти, които са били подложени на други лечения или не могат да бъдат лекувани с други лекарства (химиотерапия на основата на флуоропиримидини, анти-VEGF терапия и анти-EGFR терапия).
- гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ), вид рак на стомаха и червата, който се е разпространил към други части на тялото или не подлежи на хирургично лечение, при възрастни пациенти, които са били лекувани с други противоракови лекарства (иматиниб и сунитиниб).
- рак на черния дроб при възрастни пациенти, които преди това са били лекувани с друго противораково лекарство (сорафениб).

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Stivarga или защо това лекарство Ви е било предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stivarga

Не приемайте Stivarga

- Ако сте алергични към регорафениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Stivarga.

Обърнете специално внимание при употребата на Stivarga

- **ако имате чернодробни проблеми**, включително синдром на Гилбърт с признаци, като: жълтеникаво оцветяване на кожата и бялото на очите, потъмняване на урината и обърканост и/или дезориентация. Лечението със Stivarga може да доведе до по-висок риск от проблеми с черния дроб. Преди и по време на лечението със Stivarga Вашият лекар ще прави кръвни тестове, за да проследи чернодробната Ви функция. Ако имате тежко нарушение на чернодробната функция, не трябва да се лекувате със Stivarga, понеже няма данни за употребата на Stivarga при пациенти със силно нарушена чернодробна функция.
- **ако получите инфекция** с признаци като висока температура, сериозна кашлица със или без увеличаване на количеството храчки, тежко възпаление на гърлото, задух, парене/болка при уриниране, необичайно вагинално течение или дразнене, зачервяване, подуване и/или болка в някоя част на тялото. Вашият лекар може временно да спре лечението Ви.
- **ако сте имали или имате проблеми с кръвосъсирването** и ако приемате варфарин, фенпрокумон или друго лекарство, което разрежда кръвта с цел предотвратяване образуването на кръвни съсиреци. Лечението със Stivarga може да доведе до по-висок риск от кървене. Преди да започнете да приемате Stivarga Вашият лекар може да реши да направи кръвни тестове. Stivarga може да причини сериозно кървене в храносмилателната система, като например на стомаха, гърлото, ректума или червата, или в белите дробове, бъбреците, устата, влагалището и/или мозъка. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако при Вас се проявят следните симптоми: поява на кръв в изпражненията или черни изпражнения, поява на кръв в урината, болки в стомаха, отхрачване/повръщане на кръв.
- **ако получите тежки проблеми със стомаха и червата** (перфорация или фистула на стомашно-чревния тракт), Вашият лекар трябва да реши дали да преустанови лечението със Stivarga. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако при Вас се проявят следните симптоми: силна болка в стомаха, или болка в стомаха, която не отзвучава, повръщане на кръв, изпражнения с червен или черен цвят.
- **ако получите болка в гърдите или имате сърдечни проблеми**. Преди да започнете да приемате Stivarga и по време на лечението Вашият лекар ще проверява доколко добре работи сърцето Ви. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако при Вас се проявят следните симптоми, понеже е възможно те да са признаци на сърдечен инфаркт или намален кръвоток към сърцето: дискомфорт или болка в гърдите, която може да се разпространява извън гърдния кош към рамената, ръцете, гърба, врата, зъбите, челността или стомаха и да се появява и изчезва; задух; внезапно изпотяване със студена, лепкава кожа, усещане за замаяност или за прималяване.
- **ако при Вас се появи тежко и упорито главоболие, нарушения на зрението, гърчове или промяна в психичното състояние** (като обърканост, загуба на памет или загуба на ориентация), незабавно се свържете с Вашия лекар.
- **ако имате повишено кръвно налягане**. Възможно е Stivarga да доведе до повишаване на кръвното Ви налягане. Вашият лекар ще проследява кръвното Ви налягане преди и по време на лечението и може да Ви предпише лекарство за лечение на високо кръвно налягане.

- **ако имате или сте имали аневризма** (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) **или разкъсване на стена на кръвоносен съд.**
- **ако имате или сте имали увреждане на най-малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия (ТМА)).** Информирайте Вашия лекар, ако Ви се повиши температурата, изпитвате умора, отпадналост, образуват Ви се синини, имате кръвене, подуване, объркване, загуба на зрение и припадъци.
- **ако наскоро сте имали или ще имате хирургична процедура.** Stivarga може да промени начина, по който заздравяват раните Ви и е възможно да се наложи спиране на лечението, докато раната Ви зарастне.
- **ако при Вас се появят проблеми с кожата.** Stivarga може да предизвика зачервяване, болка, подуване или мехури на дланите на ръцете или стъпалата на краката. Ако забележите някакви промени, уведомете Вашия лекар. За да овладее симптомите Ви, Вашият лекар може да Ви препоръча употребата на кремове и/или употребата на стелки за обувки и ръкавици. Ако получите тази нежелана реакция, Вашият лекар може да промени дозата Ви или да спре лечението, докато състоянието Ви се подобри.

Ако някое от гореизброените състояния се отнася за Вас, съобщете на Вашия лекар преди да използвате Stivarga. Възможно е да се наложи лечение за тях и е възможно да бъдат направени допълнителни изследвания (вижте също точка 4. "Възможни нежелани реакции").

Деца и юноши

Няма съответна употреба на Stivarga при деца и юноши за показанието колоректален карцином с разпространение в други части на тялото.

Безопасността и ефикасността на Stivarga при деца и юноши за показанието гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ) не са установени. Липсват данни.

Няма съответна употреба на Stivarga при деца и юноши при показанието рак на черния дроб.

Други лекарства и Stivarga

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, като витамини, хранителни добавки или билки. Някои лекарства могат да повлияят на начина, по който Stivarga действа, или Stivarga може да повлияе на начина, по който действат други лекарства, и да предизвика сериозни нежелани реакции. По-специално, информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от лекарствата в следващия списък или някакви други лекарства:

- някои лекарства за лечение на гъбични инфекции (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол)
- някои лекарства за лечение на болка (напр. мефенаминова киселина, дифлунизал и нифлуминова киселина)
- някои лекарства за лечение на бактериални инфекции (напр. рифампицин, кларитромицин, телитромицин)
- лекарства, обикновено използвани за лечение на епилепсия (припадъци) (напр. фенитоин, карбамазепин или фенобарбитал)
- метотрексат - лекарство, обикновено използвано за лечение на рак
- розувастатин, флувастатин, аторвастатин, лекарства, обикновено използвани за лечение на висок холестерол
- варфарин или фенпрокумон – лекарства, обикновено използвани за разреждане на кръвта
- жълт кантарион (лекарство, което също се продава без рецепта), билково лечение при депресии.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Прием на Stivarga с храна и напитки

Избягвайте да пиете сок от грейпфрут, докато приемате Stivarga. Това може да повлияе на ефекта от Stivarga.

Бременност, кърмене и фертилитет

Информирайте Вашия лекар ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, понеже Stivarga не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Вашият лекар ще обсъди с Вас евентуалните рискове, свързани с приема на Stivarga по време на бременност.

Избягвайте забременяване, докато сте на лечение със Stivarga, понеже това лекарство може да увреди плода.

Както жените с детероден потенциал, така и мъжете, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и още поне осем седмици след приключване на лечението.

Не трябва да кърмите детето си по време на лечение със Stivarga, понеже това лекарство може да повлияе на растежа и развитието на детето Ви. **Информирайте Вашия лекар, ако в момента кърмите или планирате да кърмите.**

Stivarga може да намали фертилитета както при мъжете, така и при жените. Посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на Stivarga.

Шофиране и работа с машини

Не е известно, дали Stivarga променя способността за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти, ако получите свързани с лечението симптоми, които повлияват способността Ви да се концентрирате и реагирате.

Stivarga съдържа натрий и лецитин

Този лекарствен продукт съдържа 56,06 mg натрий (основен компонент на готварската/трапезната сол) във всяка дневна доза (4 таблетки). Това отговаря на 3% от препоръчителния максимален дневен прием при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

Това лекарство съдържа 1,68 mg **лецитин** (от соя) за една дневна доза (4 таблетки).

3. Как да приемате Stivarga

Винаги приемайте това лекарство точно, както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната дневна доза при възрастни е 4 таблетки Stivarga от 40 mg (160 mg регорафениб). Вашият лекар може да промени дозата Ви. Приемайте дозата Stivarga, която Ви е предписана от Вашия лекар.

Обикновено Вашият лекар ще Ви каже да приемате Stivarga в продължение на 3 седмици и след това да спрете приема за 1 седмица. Това представлява 1 цикъл на лечение.

Приемайте Stivarga по едно и също време всеки ден след лека закуска (с ниско съдържание на мазнини). Поглъщайте таблетката цяла с вода след прием на лека храна, съдържаща по-малко от 30% мазнини. Примерно леко хранене (с ниско съдържание на мазнини) включва 1 порция зърнени храни (около 30 g), 1 чаша обезмаслено мляко, 1 препечена филийка с мармалад, 1 чаша ябълков сок и 1 чаша кафе или чай (520 калории, 2 g мазнини). Не трябва да приемате Stivarga със сок от грейпфрут (вижте също раздел "Прием на Stivarga с храни и напитки").

В случай, че повърнете след приложение на регорафениб, Вие не трябва да приемате допълнителни таблетки и трябва да информирате Вашия лекар.

Възможно е да се наложи Вашият лекар да намали дозата Ви или временно да преустанови или спре окончателно лечението, ако е необходимо. Обикновено ще приемате Stivarga, докато имате полза от това и не страдате от неприемливи нежелани реакции.

Не се налага корекция на дозата, ако имате леко нарушена чернодробна функция. Ако имате леко или умерено нарушена чернодробна функция, докато сте на лечение със Stivarga, Вашият лекар ще трябва да Ви проследява внимателно. Ако имате тежко нарушена чернодробна функция не трябва да се лекувате със Stivarga, понеже няма данни за употребата на Stivarga при пациенти със тежко нарушена чернодробна функция.

Не се налага корекция на дозата, ако имате леко, умерено или тежко нарушена бъбречна функция.

Ако сте приели повече от необходимата доза Stivarga

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте приели повече от предписаната Ви доза. Може да имате нужда от медицинска помощ и е възможно Вашият лекар да Ви каже да спрете приема на Stivarga.

Приемът на повече Stivarga от необходимото може да направи някои нежелани реакции по-вероятни или по-тежки, най-вече:

- кожни реакции (обрив, мехури, зачервяване, болка, подуване, сърбеж или лющене на кожата Ви)
- промени в гласа или дрезгав глас (*дисфония*)
- чести или кашави изхождания (*диария*)
- афти в устата (*възпаление на лигавиците*)
- сухота в устата
- намален апетит
- високо кръвно налягане (*хипертония*)
- прекомерна умора (*изтощение*).

Ако сте пропуснали да приемете Stivarga

Ако сте пропуснали една доза, вземете я веднага, щом се сетите на същия ден. Не приемайте две дози Stivarga в един и същи ден, за да компенсирате пропуснатата доза от предния ден. Информирайте Вашия лекар за всяка пропусната доза.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Това лекарство може да повлияе на резултатите на някои кръвни изследвания.

Най-сериозните нежелани реакции, при които е наблюдаван фатален изход, са:

- Тежки чернодробни проблеми (включително чернодробна недостатъчност), кръвоизлив, перфорация на стомашно-чревния тракт и инфекция.

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми:

Чернодробни проблеми

Лечението със Stivarga може да доведе до по-висок риск от тежки чернодробни проблеми. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако имате следните симптоми:

- жълтеникаво оцветяване на кожата и бялото на очите
- потъмняване на урината
- обърканост и/или дезориентация

Това могат да бъдат признаци на тежко чернодробно увреждане.

Кървене

Stivarga може да причини тежко кървене в храносмилателната система, като стомаха, гърлото, ректума или червата, или в белите дробове, бъбреците, устата, влагалището и/или мозъка.

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако имате следните симптоми:

- изхождане на кръв с изпражненията или изхождане на черни изпражнения
- кръв в урината
- болки в стомаха
- кашляне/повръщане на кръв

Това могат да бъдат признаци на кървене.

Тежки проблеми със стомаха и червата (перфорация или фистула на стомашно-чревния тракт)

Незабавно потърсете медицинска помощ, ако имате следните симптоми:

- силна стомашна (коремна) болка или стомашна болка, която не отзвучава
- повръщане на кръв
- червени или черни изпражнения

Това могат да бъдат признаци на тежки проблеми със стомаха или червата.

Инфекция

Лечението със Stivarga може да доведе до по-висок риск от инфекции, особено на пикочните пътища, носа, гърлото и белите дробове. Лечението със Stivarga може също така да доведе до по-висок риск от гъбични инфекции на лигавиците, кожата или тялото. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите следните симптоми:

- висока температура
- сериозна кашлица със или без увеличаване на количеството храчки
- тежко възпаление на гърлото
- задух
- парене/болка при уриниране
- необичайно вагинално течение или дразнене
- зачервяване, подуване и/или болка в някоя част на тялото

Това могат да бъдат признаци на инфекция.

Други нежелани реакции към Stivarga, подредени по честота:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намаляване на броя на тромбоцитите в кръвта, характеризиращо се с лесно получаване на синини или кървене (*тромбоцитопения*)
- намаляване на броя на червените кръвни клетки (*анемия*)
- намален апетит и прием на храна
- високо кръвно налягане (*хипертония*)
- промени в гласа или дрезгав глас (*дисфония*)
- чести или кашави изхождания (*диария*)
- болезненост или сухота в устата, болезнен език, афти в устата (*стоматит и/или възпаление на лигавиците*)
- гадене
- повръщане
- високи нива на билирубина в кръвта - вещество, което се произвежда от черния дроб (*хипербилирубинемия*)
- промени в ензимите, произвеждани от черния дроб, което може да показва, че нещо не е наред с черния дроб (*повишаване на трансаминазите*)
- зачервяване, болка, мехури и подуване на дланите на ръцете или стъпалата на краката (*кожна реакция ръка-крак*)
- обрив

- слабост, липса на сила и енергия, прекомерна умора и необичайна сънливост (астения/изтощение)
- болка (включително болки в корема и в гърба)
- запек
- повишена температура
- загуба на тегло

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- намаление на броя на белите кръвни клетки (*левкопения*)
- намалена активност на щитовидната жлеза (*хипотиреоидизъм*)
- ниски нива на калия, фосфатите, калция, натрия или магнезия в кръвта (*хипокалиемия, хипофосфатемия, хипокалциемия, хипонатриемия и хипомагнезиемия*)
- високо ниво на пикочната киселина в кръвта (*хиперурикемия*)
- загуба на телесни течности (*дехидратация*)
- главоболие
- треперене (*тремор*)
- нарушение на нервите, което може да причини промяна в усещането, като скованост, изтръпване, слабост или болка (*периферна невропатия*)
- нарушения на вкуса
- сухота в устата
- киселини (*гастро-езофагеален рефлукс*)
- инфекция или дразнене в стомаха и червата (*гастроентерит*)
- косопад (*алопеция*)
- суха кожа
- обрив с лющене или белене на кожата (*ексфолиращ обрив*)
- внезапна, неволева контракция на мускул (мускулни спазми)
- белтък в урината (*протеинурия*)
- високи нива на някои ензими, които участват в храносмилането (*увеличение на амилазата и липазата*)
- нарушено кръвосъсирване (*отклонение в Международно нормализирано съотношение*)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- признаци/симптоми на алергични реакции, които могат да включват широко разпространен тежък обрив, гадене, повишена температура (треска), задух, жълтеница, промени във веществата, произвеждани от черния дроб (*реакция на свръхчувствителност*)
- сърдечен удар, болка в гърдите (*миокарден инфаркт и исхемия*)
- силно повишено кръвно налягане, причиняващо главоболие, обърканост, замъглено зрение, гадене, повръщане и припадъци (*хипертонична криза*)
- възпаление на панкреаса, характеризиращо се с болка в областта на стомаха, гадене, повръщане и треска (панкреатит)
- нарушения на ноктите (промени в ноктите, като грапавини и/или цепене)
- множествени кожни обриви (еритема мултиформе).

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (*тромботична микроангиопатия*)
- някои видове рак на кожата (*кератоакантом/плоскоклетъчен карцином на кожата*)
- главоболие, обърканост, припадъци и загуба на зрението, свързано или не с високо кръвно налягане (*синдром на обратима заднаенцефалопатия/PRES*)
- сериозни реакции на кожата и/или лигавиците, които могат да включват болезнени мехури и повишена температура, включително значително отлепване на кожата (*синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза*).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата)

- разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (*аневризми и артериални дисекации*).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите **някакви нежелани лекарствени реакции**, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Stivarga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на кутията и бутилката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

Лекарството трябва да се изхвърли 7 седмици след първото отваряне на бутилката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Stivarga

- **Активно** вещество: регорафениб. Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg регорафениб.
- **Други** съставки: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, повидон (К-25) и колоиден безводен силициев диоксид, червен железен оксид, (E172), жълт железен оксид (E172), лецитин (от соя), макрогол 3350, поливинилов алкохол (частично хидролизиран), талк и титанов диоксид (E171) (вижте също раздел „Stivarga съдържа натрий и лецитин“).

Как изглежда Stivarga и какво съдържа опаковката

Таблетките Stivarga 40 mg са светлорозово и овални, надпис “BAYER” от едната страна и “40” - от другата.

Всяка бутилка съдържа 28 филмирани таблетки.

Таблетките Stivarga 40 mg се предлагат в опаковки, съдържащи 1 бутилка или 3 бутилки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Не изваждайте сушителя от бутилката. Сушителят е абсорбиращ влагата материал, който е напълнен в малък контейнер, и има за цел да предпази таблетките от влага.

Притежател на разрешението за употреба

Bayer AG
51368 Leverkusen
Германия

Производител

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 ABEE
Τηλ:+30 210 618 75 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

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)23 799 1000

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 21 529 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 (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.