

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Stivarga 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ρεγοραφενίμπης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε ημερήσια δόση των 160 mg περιέχει 2,427 mmol (ή 55,8 mg) νατρίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Κάθε ημερήσια δόση των 160 mg περιέχει 1,68 mg λεκιθίνης (παραγόμενη από σόγια) (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ανοικτού ροζ χρώματος, ωοειδούς σχήματος, με μήκος 16 mm και πλάτος 7 mm, που φέρουν την επισήμανση 'BAYER' στη μία πλευρά και το '40' στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Stivarga ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με:

- μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (CRC) οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με, ή δεν θεωρούνται υποψήφιοι για, διαθέσιμες θεραπείες. Αυτές συμπεριλαμβάνουν χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη, θεραπεία με αντι-VEGF και θεραπεία με αντι-EGFR (βλ. παράγραφο 5.1)
- μη χειρουργήσιμους ή μεταστατικούς γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST) οι οποίοι υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με ιματινίμη και σουντινίμη ή είναι μη ανεκτικοί στη θεραπεία αυτή
- ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC) οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με σοραφενίμη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Stivarga πρέπει να συνταγογραφείται από γιατρούς έμπειρους στη χορήγηση αντικαρκινικής θεραπείας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση ρεγοραφενίμπης είναι 160 mg (4 δισκία των 40 mg) λαμβανόμενα μία φορά την ημέρα για 3 εβδομάδες, ακολουθούμενες από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία. Αυτή η περίοδος των 4 εβδομάδων θεωρείται ως ένας κύκλος θεραπείας.

Σε περίπτωση που παραλειφθεί μια δόση, αυτή πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ημέρα μόλις το θυμηθεί ο ασθενής. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις την ίδια ημέρα για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε. Σε περίπτωση εμέτου μετά τη χορήγηση της ρεγοραφενίμπης, ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει πρόσθετα δισκία.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί εφόσον παρατηρείται όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με κατάσταση απόδοσης (PS) 2 ή υψηλότερη πρέπει να αποκλείονται από τις κλινικές μελέτες. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με PS ≥ 2 .

Αναπροσαρμογές της δοσολογίας

Διακοπές της δόσης ή/και μειώσεις της δόσης ενδέχεται να απαιτούνται με βάση την ατομική ασφάλεια και ανεκτικότητα. Οι τροποποιήσεις της δόσης πρέπει να πραγματοποιούνται με βήματα των 40 mg (ένα δισκίο). Η χαμηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 80 mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 160 mg.

Για τροποποιήσεις της συνιστώμενης δόσης και μέτρα σε περίπτωση δερματικής αντίδρασης χειρός-ποδός (HFSR)/σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας, βλ. Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης και μέτρα για HFSR

Βαθμός δερματολογικής τοξικότητας	Εμφάνιση	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης και μέτρα
Βαθμός 1	Σε οποιαδήποτε εμφάνιση	Διατηρήστε το επίπεδο της δόσης και ξεκινήστε αμέσως υποστηρικτικά μέτρα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.
Βαθμός 2	1η εμφάνιση	Μειώστε τη δόση κατά 40 mg (ένα δισκίο) και ξεκινήστε αμέσως υποστηρικτικά μέτρα. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση παρά τη μείωση της δόσης, διακόψτε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ημέρες, μέχρι η τοξικότητα να υποστρέψει σε Βαθμού 0-1. Επιτρέπεται η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης κατά την κρίση του γιατρού.
	Καμία βελτίωση εντός 7 ημερών ή 2η εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι η τοξικότητα να υποστρέψει σε Βαθμού 0-1. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, μειώστε τη δόση κατά 40 mg (ένα δισκίο). Επιτρέπεται η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης κατά την κρίση του γιατρού.
	3η εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία μέχρι η τοξικότητα να υποστρέψει σε Βαθμού 0-1. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, μειώστε τη δόση κατά 40 mg (ένα δισκίο). Επιτρέπεται η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης κατά την κρίση του γιατρού.
	4η εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία με το Stivarga οριστικά.

Βαθμός δερματολογικής τοξικότητας	Εμφάνιση	Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης και μέτρα
Βαθμός 3	1η εμφάνιση	Ξεκινήστε υποστηρικτικά μέτρα αμέσως. Διακόψτε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ημέρες μέχρι η τοξικότητα να υποστρέψει σε Βαθμού 0-1. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, μειώστε τη δόση κατά 40 mg (ένα δισκίο). Επιτρέπεται η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης κατά την κρίση του γιατρού.
	2η εμφάνιση	Ξεκινήστε υποστηρικτικά μέτρα αμέσως. Διακόψτε τη θεραπεία για τουλάχιστον 7 ημέρες μέχρι η τοξικότητα να υποστρέψει σε Βαθμού 0-1. Κατά την επανέναρξη της θεραπείας, μειώστε τη δόση κατά 40 mg (ένα δισκίο).
	3η εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία με το Stivarga οριστικά.

Για τα συνιστώμενα μέτρα και τις τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση επιδείνωσης των εργαστηριακών εξετάσεων ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας, που θεωρείται ότι σχετίζεται με τη θεραπεία με το Stivarga, βλ. Πίνακα 2 (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2: Συνιστώμενα μέτρα και τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση σχετιζόμενων με το φάρμακο διαταραχών των εργαστηριακών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας

Παρατηρούμενες αυξήσεις της ALT ή/και AST	Εμφάνιση	Συνιστώμενα μέτρα και τροποποιήσεις της δόσης
≤ 5 φορές το άνω όριο της φυσιολογικής τιμής (ULN) (μέγιστο Βαθμός 2)	Σε οποιαδήποτε εμφάνιση	Συνεχίστε τη θεραπεία με Stivarga. Παρακολουθείτε την ηπατική λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση μέχρι οι τρανσαμινάσες να επιστρέψουν σε < 3 φορές το ULN (Βαθμός 1) ή στα ίδια επίπεδα κατά την έναρξη της θεραπείας.
> 5 φορές το ULN έως ≤ 20 φορές το ULN (Βαθμός 3)	1η εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία με Stivarga. Παρακολουθείτε τις τρανσαμινάσες σε εβδομαδιαία βάση μέχρι να επιστρέψουν σε < 3 φορές το ULN ή στα ίδια επίπεδα κατά την έναρξη της θεραπείας. Επανάραξη: Εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερσκελίζει τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας, ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία με το Stivarga, μειώστε τη δόση κατά 40 mg (ένα δισκίο), και παρακολουθήστε την ηπατική λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
	Επανεμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία με το Stivarga οριστικά.
> 20 φορές το ULN (Βαθμός 4)	Σε οποιαδήποτε εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία με το Stivarga οριστικά.
> 3 φορές το ULN (Βαθμός 2 ή υψηλότερος) με ταυτόχρονη αύξηση χολερυθρίνης > 2 φορές το ULN	Οποιαδήποτε εμφάνιση	Διακόψτε τη θεραπεία με το Stivarga οριστικά. Παρακολουθείτε την ηπατική λειτουργία σε εβδομαδιαία βάση μέχρι την επίλυση της κατάστασης ή την επιστροφή στις τιμές κατά την έναρξη της θεραπείας. <u>Εξαιρέση:</u> η διαχείριση ασθενών με σύνδρομο Gilbert που αναπτύσσουν αυξημένες τρανσαμινάσες πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις ανωτέρω περιγραφόμενες συστάσεις για την αντίστοιχη παρατηρούμενη αύξηση της ALT ή/και AST.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ρεγοραφενίμπη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού.

Στις κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση, ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) και φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Δεδομένου ότι υπάρχουν μόνο περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B), δεν μπορεί να δοθεί δοσολογική σύσταση. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Το Stivarga δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), καθώς το Stivarga δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν παρόμοια έκθεση για τη ρεγοραφενίμπη και τους μεταβολίτες της M-2 και M-5 σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στις κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση, ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων (ηλικίας 65 ετών και άνω) και νεότερων ασθενών (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Φύλο

Στις κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση, ασφάλεια ή αποτελεσματικότητα μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών. Δεν είναι απαραίτητη αναπροσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Εθνικές διαφορές

Στις κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην έκθεση ή αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών διαφορετικών εθνικών ομάδων. Υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης δερματικής αντίδρασης χειρός-ποδός (HFSR)/συνδρόμου παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, σοβαρών διαταραχών των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας και ηπατικής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε σε Ασιάτες (συγκεκριμένα Ιάπωνες) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Stivarga σε σύγκριση με ασθενείς της Καυκάσιας φυλής. Οι Ασιάτες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Stivarga στις κλινικές μελέτες προέρχονταν κυρίως από την Ανατολική Ασία (~90%). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη ρεγοραφενίμπη στον πληθυσμό των μαύρων ασθενών.

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης με βάση την εθνικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Stivarga στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ρεγοραφενίμπης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών για την ένδειξη των γαστρεντερικών στρωματικών όγκων (GIST) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Stivarga στον παιδιατρικό πληθυσμό στην ένδειξη ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Τρόπος χορήγησης

Το Stivarga προορίζεται για από στόματος χρήση.

Το Stivarga πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό μετά από ένα ελαφρύ γεύμα που περιέχει λιγότερο από 30% λιπαρά. Ένα παράδειγμα ελαφρού (με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά) γεύματος μπορεί να περιλαμβάνει

1 μερίδα δημητριακά (περίπου 30 g), 1 ποτήρι άπαχο γάλα, 1 φρυγανιά με μαρμελάδα, 1 ποτήρι χυμό μήλου, και 1 φλιτζάνι καφέ ή τσάι (520 θερμίδες, 2 g λιπαρά).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηπατικές επιδράσεις

Διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (αλανίνη αμινοτρανσφεράση [ALT], ασπαρτική αμινοτρανσφεράση [AST] και χολερυθρίνη) έχουν παρατηρηθεί συχνά σε ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga. Σοβαρές διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας (Βαθμού 3 έως 4) και ηπατική δυσλειτουργία με κλινικές εκδηλώσεις (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων) έχουν αναφερθεί σε μια μικρή αναλογία ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές δοκιμές, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών διαταραχών των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας και ηπατικής δυσλειτουργίας παρατηρήθηκε σε Ασιάτες (συγκεκριμένα Ιάπωνες) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Stivarga σε σύγκριση με ασθενείς της Καυκάσιας φυλής (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστάται η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (ALT, AST και χολερυθρίνη) πριν την έναρξη της θεραπείας με το Stivarga και η στενή παρακολούθηση (τουλάχιστον κάθε δύο εβδομάδες) κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας. Κατόπιν, η περιοδική παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται τουλάχιστον σε μηνιαία βάση και όπως ενδείκνυται από την κλινική εικόνα.

Η ρεγοραφενίμπη είναι ένας αναστολέας της ουριδίνης διφωσφορικής γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT) 1A1 (βλ. παράγραφο 4.5). Ήπια, έμμεση (μη συζευγμένη) υπερχολερυθριναιμία μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με σύνδρομο Gilbert.

Για ασθενείς με παρατηρούμενη επιδείνωση των εργαστηριακών εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας που θεωρείται ότι σχετίζεται με τη θεραπεία με το Stivarga (δηλ. όταν δεν υπάρχει άλλη εμφανής αιτία, όπως μετα-ηπατική χολόσταση ή εξέλιξη της νόσου), πρέπει να ακολουθείται η τροποποίηση της δόσης και οι συμβουλές παρακολούθησης στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ρεγοραφενίμπη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής οδού.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση της συνολικής ασφάλειας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παραγράφους 4.2 και 5.2). Το Stivarga δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), καθώς το Stivarga δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό και η έκθεση μπορεί να είναι αυξημένη σε αυτούς τους ασθενείς.

Λοιμώξεις

Το Stivarga έχει συσχετιστεί με μία αυξημένη συχνότητα συμβάντων λοίμωξης, μερικά από τα οποία ήταν θανατηφόρα (βλ. Παράγραφο 4.8).

Σε περιπτώσεις επιδείνωσης των συμβάντων λοίμωξης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Stivarga.

Αιμορραγία

Το Stivarga έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση αιμορραγικών επεισοδίων, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 4.8). Η γενική εξέταση αίματος και οι παράμετροι πήξης πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς με καταστάσεις που προδιαθέτουν για αιμορραγία, καθώς και σε εκείνους που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιπηκτικά (π.χ. βαρφαρίνη ή φαινπροκουμόνη) ή άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ο έλεγχος για

και η επακόλουθη θεραπεία των οισοφαγικών κισμών σε ασθενείς με ηπατική κύρωση θα πρέπει να γίνεται με τη συνήθη φροντίδα πριν από την έναρξη της θεραπείας με Stivarga. Σε περίπτωση σοβαρής αιμορραγίας που απαιτεί επείγουσα ιατρική παρέμβαση, θα πρέπει να εξετάζεται η οριστική διακοπή του Stivarga.

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και συρίγγιο

Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα (συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρου έκβασης) και συρίγγια έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Stivarga (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμβάντα είναι επίσης γνωστό ότι αποτελούν συχνές επιπλοκές σχετιζόμενες με τη νόσο σε ασθενείς με ενδοκοιλιακές κακοήθειες. Συνιστάται η διακοπή του Stivarga σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή συρίγγιο.

Καρδιακή ισχαιμία και έμφραγμα

Το Stivarga έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση ισχαιμίας και εμφράγματος του μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή νεοεμφανιζόμενη στηθάγχη (εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με Stivarga), πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (εντός 6 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με Stivarga) και εκείνοι με καρδιακή ανεπάρκεια με Ταξινόμηση 2 σύμφωνα με την Καρδιακή Ένωση της Νέας Υόρκης (New York Heart Association, NYHA) ή υψηλότερη, αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες.

Ασθενείς με ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία και συμπτώματα ισχαιμίας του μυοκαρδίου. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή ισχαιμία ή/και έμφραγμα, συνιστάται η διακοπή του Stivarga μέχρι την επίλυση της κατάστασης. Η απόφαση για την επανέναρξη της θεραπείας με το Stivarga πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική αξιολόγηση των ενδεχόμενων οφελών και κινδύνων για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Το Stivarga πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν δεν υπάρξει επίλυση της κατάστασης.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχει αναφερθεί το PRES σε σχέση με τη θεραπεία με το Stivarga (βλ. παράγραφο 4.8). Τα σημεία και συμπτώματα του PRES περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, μεταβολή της διανοητικής κατάστασης, οπτική διαταραχή ή φλοιώδη τύφλωση, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης του εγκεφάλου. Σε ασθενείς με αναπτυσσόμενο PRES, συνιστάται η διακοπή του Stivarga, μαζί με αντιμετώπιση της υπέρτασης και υποστηρικτική ιατρική διαχείριση των άλλων συμπτωμάτων.

Αρτηριακή υπέρταση

Το Stivarga έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση αρτηριακής υπέρτασης (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση πρέπει να τεθεί υπό έλεγχο πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Stivarga. Συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και η αντιμετώπιση της υπέρτασης σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική. Σε περιπτώσεις σοβαρής ή εμμένουσας υπέρτασης παρά την επαρκή ιατρική διαχείριση, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή/και να μειώνεται η δόση κατά την κρίση του γιατρού (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση υπερτασικής κρίσης, το Stivarga θα πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Επιπλοκές επούλωσης τραυμάτων

Επειδή τα φαρμακευτικά προϊόντα με αντιαγγειογενετικές ιδιότητες ενδέχεται να καταστείλουν ή να επηρεάσουν την επούλωση τραυμάτων, συνιστάται η προσωρινή διακοπή του Stivarga για προληπτικούς λόγους σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονες χειρουργικές διαδικασίες. Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας με το Stivarga μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να βασίζεται στην κλινική κρίση για την επαρκή επούλωση τραυμάτων.

Δερματολογική τοξικότητα

Δερματική αντίδραση χειρός-ποδός (HFSR) ή σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας και εξάνθημα αντιπροσωπεύουν τις συχνότερα παρατηρούμενες δερματολογικές ανεπιθύμητες

αντιδράσεις με το Stivarga (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές δοκιμές, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης HFSR παρατηρήθηκε σε Ασιάτες (συγκεκριμένα Ιάπωνες) ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Stivarga σε σύγκριση με Καυκάσιους (βλ. παράγραφο 4.2). Τα μέτρα για την πρόληψη του HFSR περιλαμβάνουν τον έλεγχο των τύλων και τη χρήση προστατευτικών μαξιλαριών στα παπούτσια και γαντιών για την πρόληψη της τάσης από πίεση στα πέλματα και τις παλάμες. Η διαχείριση του HFSR μπορεί να περιλαμβάνει τη χρήση κερατολυτικών κρεμών (π.χ., κρέμες με βάση ουρία, σαλικυλικό οξύ, ή άλφα υδροξυλικό οξύ οι οποίες θα πρέπει να εφαρμόζονται με φειδώ μόνο στις επηρεαζόμενες περιοχές), και ενυδατικών κρεμών (που μπορούν να εφαρμόζονται ελεύθερα) για την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης ή/και η προσωρινή διακοπή του Stivarga ή σε σοβαρές εμμένουσες περιπτώσεις, η οριστική διακοπή (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανωμαλίες των βιοχημικών και μεταβολικών εργαστηριακών εξετάσεων

Το Stivarga έχει συσχετιστεί με αυξημένη επίπτωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένης υποφωσφαταιμίας, υπασβεστιαϊμίας, υπονατριάμιας και υποκαλιαιμίας) και μεταβολικών διαταραχών (συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη, τη λιπάση και την αμυλάση). Οι διαταραχές είναι γενικά ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας, μη σχετιζόμενες με κλινικές εκδηλώσεις, και δεν απαιτούν συνήθως διακοπές ή μειώσεις της δόσης. Συνιστάται η παρακολούθηση των βιοχημικών και μεταβολικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Stivarga, καθώς και η υιοθέτηση της κατάλληλης θεραπείας αντικατάστασης σύμφωνα με την καθιερωμένη κλινική πρακτική, εάν απαιτείται. Σε περίπτωση επίμονων ή επανεμφανιζόμενων σημαντικών διαταραχών, θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης, ή η οριστική διακοπή του Stivarga (βλ. παράγραφο 4.2).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 55,8 mg νατρίου ανά ημερήσια δόση των 160 mg, ισοδύναμο με 3% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας δόσης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Κάθε ημερήσια δόση των 160 mg περιέχει 1,68 mg λεκιθίνης (παραγόμενη από σόγια).

Προφυλάξεις συγκεκριμένες για την ασθένεια – Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

Στην κύρια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III, οι ασθενείς έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με σοραφενίμπη.

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα σχετικά με τους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία της σοραφενίμπης λόγω τοξικότητας σχετιζόμενη με τη σοραφενίμπη ή ανέχτηκαν μόνο μία χαμηλή δόση σοραφενίμπης (< 400 mg ημερησίως). Η ανοχή του Stivarga σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει καθοριστεί.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς του CYP3A4 και UGT1A9/επαγωγείς του CYP3A4

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ρεγοραφενίμπη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP3A4 και την ουριδίνη διφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανσφεράση UGT1A9.

Η χορήγηση κετοκοναζόλης (400 mg για 18 ημέρες), ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, με μια εφάπαξ δόση ρεγοραφενίμπης (160 mg κατά την 5η ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση στη μέση έκθεση (AUC) της ρεγοραφενίμπης κατά περίπου 33%, και μια μείωση στη μέση έκθεση των ενεργών μεταβολιτών, M-2 (N-οξειδίο) και M-5 (N-οξειδίο και N-δεσμεθυλ), κατά περίπου 90%. Συνιστάται να αποφεύγεται η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. κλαριθρομυκίνη, χυμός γκρέιπφρουτ, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, τελιθρομυκίνη και βορικοναζόλη), καθώς η επίδρασή τους στην έκθεση σταθεροποιημένης κατάστασης της ρεγοραφενίμπης και των μεταβολιτών της δεν έχει μελετηθεί.

Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του UGT1A9 (π.χ. μεφενάμικο οξύ, διφλουνιζάλη, και νιφλουμικό οξύ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ρεγοραφενίμπη πρέπει να αποφεύγεται, καθώς η

επίδρασή τους στην έκθεση σταθεροποιημένης κατάστασης της ρεγοραφενίμπης και των μεταβολιτών της δεν έχει μελετηθεί.

Η χορήγηση ριφαμπικίνης (600 mg για 9 ημέρες), ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, με μια εφάπαξ δόση ρεγοραφενίμπης (160 mg κατά την 7η ημέρα) είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση στην AUC της ρεγοραφενίμπης κατά περίπου 50%, μια αύξηση κατά 3 έως 4 φορές στη μέση έκθεση του ενεργού μεταβολίτη M-5, και καμία μεταβολή στην έκθεση του ενεργού μεταβολίτη M-2. Άλλοι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικό (St. John's wort)) μπορεί επίσης να αυξήσουν το μεταβολισμό της ρεγοραφενίμπης. Θα πρέπει να αποφεύγονται οι ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4, ή να εξετάζεται η επιλογή ενός εναλλακτικού συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος, με ανύπαρκτη ή ελάχιστη πιθανότητα επαγωγής του CYP3A4.

Υποστρώματα UGT1A1 και UGT1A9

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ρεγοραφενίμπη καθώς και ο ενεργός μεταβολίτης της M-2 αναστέλλουν τη γλυκουρονιδίωση που πραγματοποιείται μέσω της UGT1A1 και UGT1A9, ενώ ο M-5 αναστέλλει την UGT1A1 μόνο σε συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται *in vivo* στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Η χορήγηση ρεγοραφενίμπης με μια διακοπή 5 ημερών πριν από τη χορήγηση ιρινοτεκάνης είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση κατά περίπου 44% στην AUC του SN-38, ένα υπόστρωμα της UGT1A1 και ενεργός μεταβολίτης της ιρινοτεκάνης. Παρατηρήθηκε επίσης μια αύξηση στην AUC της ιρινοτεκάνης κατά περίπου 28%. Αυτό υποδεικνύει ότι η συγχωρήγηση της ρεγοραφενίμπης μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση στα υποστρώματα της UGT1A1 και UGT1A9.

Υποστρώματα πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP) και P-γλυκοπρωτεΐνης

Η χορήγηση της ρεγοραφενίμπης (160 mg για 14 ημέρες) πριν τη χορήγηση εφάπαξ δόσης ροσουβαστατίνης (5 mg), ένα υπόστρωμα BCRP, είχε σαν αποτέλεσμα μία αύξηση κατά 3,8 φορές στη μέση έκθεση (AUC) της ροσουβαστατίνης, και μία αύξηση κατά 4,6 φορές στη C_{max} .

Αυτό υποδεικνύει πως η συγχωρήγηση της ρεγοραφενίμπης μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση πλάσματος των άλλων συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη). Συνεπώς, συνιστάται να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς για σημεία και συμπτώματα αυξημένης έκθεσης σε υποστρώματα BCRP.

Τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν πως η ρεγοραφενίμπη δεν επιδρά στην φαρμακοκινητική της διγοξίνης, συνεπώς μπορεί να δίνεται ταυτόχρονα με υποστρώματα p-γλυκοπρωτεϊνών, όπως η διγοξίνη, χωρίς κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση φαρμάκων.

Αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης και BCRP/Επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης και BCRP

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι οι ενεργοί μεταβολίτες M-2 και M-5 είναι υποστρώματα για την P-γλυκοπρωτεΐνη και την BCRP. Οι αναστολείς και οι επαγωγείς της BCRP και της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να παρεμβληθούν στην έκθεση των M-2 και M-5. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Εκλεκτικά υποστρώματα των ισομορφών CYP

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ρεγοραφενίμπη είναι ανταγωνιστικός αναστολέας των κυτοχρωμάτων CYP2C8 (τιμή K_i 0,6 micromolar), CYP2C9 (τιμή K_i 4,7 micromolar), CYP2B6 (τιμή K_i 5,2 micromolar) στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται *in vivo* σε σταθεροποιημένη κατάσταση (μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος 8,1 micromolar). Η *in vitro* ανασταλτική ισχύς προς το CYP3A4 (τιμή K_i 11,1 micromolar) και CYP2C19 (τιμή K_i 16,4 micromolar) ήταν λιγότερο έντονη.

Διενεργήθηκε μια κλινική μελέτη επισημασμένων υποστρωμάτων για την αξιολόγηση της επίδρασης 14 ημερών δοσολογίας με 160 mg ρεγοραφενίμπης στη φαρμακοκινητική των επισημασμένων

υποστρωμάτων του CYP2C8 (ροσιγλιταζόνη), CYP2C9 (S-βαρφαρίνη), CYP2C19 (ομεπραζόλη) και CYP3A4 (μιδαζολάμη).

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ρεγοραφενίμη μπορεί να συγχωρηθεί με υποστρώματα των CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 και CYP2C19 χωρίς κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των φαρμάκων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Αντιβιοτικά

Το προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου υποδεικνύει ότι η ρεγοραφενίμη και οι μεταβολίτες της μπορεί να ακολουθήσουν εντεροηπατική κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχωρήγηση με νεομυκίνη, ένας φτωχά απορροφούμενος αντιμικροβιακός παράγοντας που χρησιμοποιείται για την εξάλειψη της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας (που μπορεί να παρεμβληθεί στην εντεροηπατική κυκλοφορία της ρεγοραφενίμης) δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της ρεγοραφενίμης, αλλά υπήρχε μία μείωση στην έκθεση των ενεργών μεταβολιτών M-2 και M-5 κατά περίπου 80% που έδειξε *in vitro* και *in vivo* συγκρίσιμη φαρμακολογική δραστηριότητα με τη ρεγοραφενίμη. Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης της νεομυκίνης είναι άγνωστη, αλλά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της ρεγοραφενίμης. Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις άλλων αντιβιοτικών δεν έχουν μελετηθεί.

Παράγοντες συμπλοκοποίησης αλάτων χολής

Η ρεγοραφενίμη, το M-2 και το M-5 είναι πιθανό να υποβάλλονται σε εντεροηπατική κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Οι παράγοντες συμπλοκοποίησης αλάτων χολής, όπως το cholestyramine και το cholestagel, μπορεί να αλληλεπιδράσουν με τη ρεγοραφενίμη δημιουργώντας αδιάλυτα σύμπλοκα, τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την απορρόφηση (ή την επαναπορρόφηση), με αποτέλεσμα πιθανά μειωμένη έκθεση. Η κλινική σημασία αυτών των πιθανών αλληλεπιδράσεων δεν είναι γνωστή, αλλά μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη αποτελεσματικότητα της ρεγοραφενίμης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται ότι η ρεγοραφενίμη μπορεί να προκαλέσει βλάβη του εμβρύου.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και άνδρες πρέπει να διασφαλίζουν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ρεγοραφενίμης σε έγκυο γυναίκα.

Σύμφωνα με το μηχανισμό δράσης της, υπάρχουν υποψίες ότι η ρεγοραφενίμη προκαλεί βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Stivarga δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο και μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους για τη μητέρα και του κινδύνου για το έμβryo.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ρεγοραφενίμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Στους αρουραίους, η ρεγοραφενίμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια / βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ρεγοραφενίμη μπορεί να βλάψει την αύξηση και ανάπτυξη του βρέφους (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Stivarga.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Stivarga στην ανθρώπινη γονιμότητα. Τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα υποδεικνύουν ότι η ρεγοραφενίμπη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανδρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Stivarga στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς παρουσιάσουν συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητά τους για συγκέντρωση και αντίδραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Stivarga, συνιστάται να μην οδηγούν ή χρησιμοποιούν μηχανές μέχρι να υποχωρήσει η επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας του Stivarga βασίζεται σε δεδομένα από περισσότερους από 4.800 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης III για 636 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (CRC), 132 ασθενείς με γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST) και 374 ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC).

Το προφίλ ασφαλείας της ρεγοραφενίμπης σε αυτές τις μελέτες ήταν συμβατό με τα αποτελέσματα ασφαλείας μίας μελέτης φάσης III B που διεξήχθη σε 2872 ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο των οποίων η ασθένεια είχε εμφανίσει εξέλιξη μετά την αγωγή με καθιερωμένες θεραπείες.

Οι **σοβαρότερες** ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν Stivarga είναι σοβαρή ηπατική βλάβη, αιμορραγία, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και λοίμωξη.

Οι **πιο συχνά** παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 30\%$) στους ασθενείς που λαμβάνουν Stivarga είναι πόνος, δερματική αντίδραση χειρός-ποδός, εξασθένηση/κόπωση διάρροια, μειωμένη όρεξη και πρόσληψη τροφής, υπέρταση, και λοίμωξη.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Stivarga παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Είναι ταξινομημένες κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα και χρησιμοποιείται ο καταλληλότερος όρος MedDRA για την περιγραφή μιας συγκεκριμένης αντίδρασης, των συνωνύμων της και των σχετικών καταστάσεων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ομαδοποιημένες σύμφωνα με τις συχνότητές τους. Οι ομάδες συχνότητας καθορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες (ADR) που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Stivarga

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη*			
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)				Κερατοακάνθωμα/ Πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοπενία Αναιμία	Λευκοπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντίδραση υπερευαισθησίας	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υποθυρεοειδισμός		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη και πρόσληψη τροφής	Υποκαλιαιμία Υποφωσφαταιμία Υπασβεστιαίμια Υπονατρίαμια Υπομαγνησιαίμια Υπερουριχαιμία Αφυδάτωση		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαγία Τρόμος Περιφερική νευροπάθεια		Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)
Καρδιακές διαταραχές			Έμφραγμα του μυοκαρδίου Ισχαιμία του μυοκαρδίου	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία* Υπέρταση		Υπερτασική κρίση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δυσφωνία			
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Στοματίτιδα Έμετος Ναυτία	Διαταραχές της γεύσης Ξηροστομία Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Γαστρεντερίτιδα	Διάρρηση του γαστρεντερικού σωλήνα * Γαστρεντερικό συρίγγιο Παγκρεατίτιδα	

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (MedDRA)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Υπερχολερυθριναιμία Αύξηση στις τρανσαμινάσες		Σοβαρή ηπατική βλάβη*#	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματική αντίδραση χειρός-ποδός** Εξάνθημα	Αλωπεκία Ξηροδερμία Αποφολιδωτικό εξάνθημα	Διαταραχή των ονύχων Πολύμορφο ερύθημα	Σύνδρομο Stevens-Johnson Τοξική επιδερμική νεκρόλυση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Πρωτεϊνουρία		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση/κόπωση Πόνος Πυρετός Φλεγμονή των βλεννογόνων			
Παρακλινικές εξετάσεις	Απώλεια βάρους	Αύξηση στην αμυλάση Αύξηση στη λιπάση Μη φυσιολογική διεθνής ομαλοποιημένη σχέση		

* έχουν αναφερθεί θανατηφόρα περιστατικά

** σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας στην ορολογία MedDRA

σύμφωνα με τα κριτήρια της επαγόμενης από φάρμακα, ηπατικής βλάβης (DILI), της διεθνούς ομάδας εργασίας εμπειρογνομόνων DILI

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Στις περισσότερες περιπτώσεις σοβαρών ηπατικών βλαβών, η ηπατική δυσλειτουργία εμφανίστηκε εντός των πρώτων δύο μηνών θεραπείας και χαρακτηριζόταν από ηπατοκυτταρικό μοτίβο βλάβης με αυξήσεις των τρανσαμινάσεων >20xULN, συνοδευόμενες από αύξηση της χολερυθρίνης. Στις κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε μία υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ηπατικών βλαβών με θανατηφόρο έκβαση στους Ιάπωνες ασθενείς (~1,5%) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Stivarga συγκριτικά με τους μη-Ιάπωνες ασθενείς (<0,1%).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές φάσης III, η συνολική επίπτωση αιμορραγίας ήταν 18,2% στους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga και 9,5 % στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες περιπτώσεις αιμορραγικών επεισοδίων στους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα (Βαθμοί 1 και 2: 15,2%), κυρίως δε επίσταξη (6,1%). Θανατηφόρα έκβαση στους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga ήταν όχι συχνά (0,6%) και συμπεριελάμβαναν τα εγκεφαλικά, αναπνευστικά, γαστρεντερικά και ουρογεννητικά συμβάντα.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές φάσης III, λοιμώξεις παρατηρήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (όλοι οι βαθμοί: 31,6% έναντι 117,2%). Οι περισσότερες λοιμώξεις σε ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα (Βαθμοί 1 και 2: 23,0%) και περιλάμβαναν λοιμώξεις του ουροποιητικού (5,7%), ρινοφαρυγγίτιδα (4,0%), βλεννογονοδερματικές και συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις (3,3%) καθώς και πνευμονία. Θανατηφόρες εκβάσεις σχετιζόμενες με τη λοίμωξη παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Stivarga (1,0%), σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (0,3%), και ήταν κυρίως αναπνευστικά συμβάντα.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές φάσης III, η συνολική επίπτωση δερματικής αντίδρασης χειρός-ποδός ήταν υψηλότερη στους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (όλοι οι Βαθμοί: 51,4% vs. 6,5% CRC, 66,7% vs. 15,2% GIST και 51,6% vs. 7,3% HCC). Οι περισσότερες περιπτώσεις δερματικής αντίδρασης χειρός-ποδός στους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας και ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα (Βαθμοί 1 και 2: 34,3%, CRC, 44,7%, GIST) και 39,3% (HCC). Η επίπτωση δερματικής αντίδρασης χειρός-ποδός Βαθμού 3 ήταν 17,1% (CRC), 22,0% (GIST) και 39,3% (HCC). Η συνολική επίπτωση αντίδρασης χειρός-ποδός (74,8%, CRC, 88,2%, GIST και 67,1%, HCC) ήταν υψηλότερη σε Ασιάτες ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga σε σύγκριση με άλλες εθνικότητες. Η επίπτωση της αντίδρασης χειρός-ποδός Βαθμού 3 στους Ασιάτες ήταν 20,5% (CRC), 23,5% (GIST) και 13,5% (HCC) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η συνολική συχνότητα της υπέρτασης ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Stivarga, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (29,6% vs. 7,5% CRC, 60,6% vs. 25,8% GIST και 31,0% vs. 6,2% HCC). Οι περισσότερες περιπτώσεις υπέρτασης στους ασθενείς υπό θεραπεία με το Stivarga παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας και ήταν ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα (Βαθμοί 1 και 2: 20,9%, CRC, 31,8%, GIST και 15,8% HCC). Η επίπτωση υπέρτασης Βαθμού 3 ήταν 8,7% (CRC), 28,0% (GIST) και 15,2% (HCC). Μία περίπτωση υπέρτασης Βαθμού 4 αναφέρθηκε στη δοκιμή GIST.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές φάσης III, η συνολική συχνότητα της θεραπείας της αναδυόμενης πρωτεϊνουρίας ήταν 9,1% σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Stivarga, σε σύγκριση με 1,9% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Από τα συμβάντα αυτά, 35,6% στο σκέλος του Stivarga και 54,5% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έχουν αναφερθεί ως χωρίς ανάρρωση/χωρίς επίλυση.

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, επεισόδια καρδιακών διαταραχών (όλοι οι βαθμοί) αναφέρθηκαν πιο συχνά (13,7% έναντι 6,5%) στους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga ηλικίας 75 ετών και άνω (N=410) σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga ηλικίας κάτω των 75 ετών (N=4108).

Διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων

Οι εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία διαταραχές εργαστηριακών εξετάσεων που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές φάσης III παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στον Πίνακα 4α(βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Πίνακας 4: Εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων που αναφέρθηκαν στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με μεταστατικό CRC (CORRECT), GIST (GRID) και HCC (RESOURCE)

Εργαστηριακή παράμετρος (σε % δειγμάτων που εξετάστηκαν)	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESOURCE)			
	Stivarga και BSC (n= 500)	Εικονικό φάρμακο και BSC (n=253)	Stivarga και BSC (n= 500)	Εικονικό φάρμακο και BSC (n=253)	Stivarga και BSC (n= 132)	Εικονικό φάρμακο και BSC (n= 66)	Stivarga και BSC (n=132)	Εικονικό φάρμακο και BSC (n= 66)	Stivarga και BSC (n= 374)	Εικονικό φάρμακο και BSC (n=193)	Stivarga και BSC (n= 374)	Εικονικό φάρμακο και BSC (n=193)
	Βαθμός ^a				Βαθμός ^b				Βαθμός ^b			
	Όλοι οι βαθμοί %		Βαθμός 3/4 %		Όλοι οι βαθμοί %		Βαθμός 3/4 %		Όλοι οι βαθμοί %		Βαθμοί 3/4 %	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος												
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Θρομβοκυτταροπενία	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Ουδετεροεπεία	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Λεμφοπενία	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης												
Υπασβεστιαμία	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Υπερασβεστιαμία	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Υποφωσφαταιμία	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων												
Υπερχοληρυθριναιμία	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Αυξημένο 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
Αυξημένο 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
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών												
Πρωτεϊνουρία	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Παρακλινικές εξετάσεις												
Αυξημένη 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
Αυξημένη λιπάση	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Αυξημένη αμυλάση	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), Έκδοση 3,0

^b Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), Έκδοση 4,0

* Διεθνής ομαλοποιημένη σχέση

BSC = Βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα

Σε σύγκριση με την παγκόσμια δοκιμή φάσης III για CRC (CORRECT) όπου εντάχθηκαν κυρίως (~80%) ασθενείς που ανήκαν στην Καυκάσια φυλή, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με Stivarga στην Ασιατική δοκιμή φάσης III για CRC (CONCUR) όπου εντάχθηκαν κυρίως (>90%) ασθενείς από την Ανατολική Ασία.

Πίνακας 4α: Εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία διαταραχές των εργαστηριακών εξετάσεων ηπατικών ενζύμων που αναφέρθηκαν στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III σε Ασιάτες ασθενείς με μεταστατικό CRC (CONCUR)

Εργαστηριακή παράμετρος (σε % των δειγμάτων που εξετάστηκαν)	Stivarga συν BSC [§] (N=136)			Εικονικό φάρμακο συν BSC [§] (N=68)		
	Όλοι οι βαθμοί*	Βαθμός 3*	Βαθμός 4*	Όλοι οι βαθμοί*	Βαθμός 3*	Βαθμός 4*
Αυξημένη χολερυθρίνη	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Αυξημένη AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Αυξημένη ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα

* Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), Έκδοση 4.0

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές φάσης III, οι εξετάσεις θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) έδειξαν μετά την έναρξη >ULN στο 34,6% των ασθενών υπό θεραπεία με Stivarga και στο 17,2% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. TSH μετά την έναρξη >4 φορές το ULN αναφέρθηκε στο 6,5% των ασθενών υπό θεραπεία με Stivarga και στο 1,3% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Συγκέντρωση ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (FT3) μετά την έναρξη κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού (<LLN) αναφέρθηκε στο 29,2% των ασθενών υπό θεραπεία με Stivarga και στο 20,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Συγκέντρωση ελεύθερης θυροξίνης (FT4) μετά την έναρξη <LLN αναφέρθηκε στο 8,1% των ασθενών υπό θεραπεία με Stivarga και στο 5,6% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Συνολικά περίπου το 4,6% των ασθενών υπό θεραπεία με Stivarga ανέπτυξαν υποθυρεοειδισμό που απαιτούσε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση του Stivarga που έχει μελετηθεί κλινικά ήταν 220 mg ανά ημέρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν συχνότερα στη δόση αυτή ήταν δερματολογικά συμβάντα, δυσφωνία, διάρροια, φλεγμονή των βλεννογόνων, ξηροστομία, μειωμένη όρεξη, υπέρταση και κόπωση.

Δεν υπάρχει κανένα ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με Stivarga. Σε περίπτωση υποψίας για υπερδοσολογία, το Stivarga πρέπει να διακοπεί αμέσως, με έναρξη υποστηρικτικής φροντίδας από

επαγγελματία του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, και ο ασθενής να τεθεί υπό παρακολούθηση μέχρι την κλινική σταθεροποίηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης,
Κωδικός ATC: L01XE21

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ρεγοραφενίμπη είναι ένας από στόματος παράγοντας απενεργοποίησης όγκων που αποκλείει ισχυρά πολλαπλές πρωτεϊνικές κινάσες, συμπεριλαμβανομένων των κινασών που εμπλέκονται στην αγγειογένεση των όγκων (VEGFR1, -2, -3, TIE2), στην ογκογένεση (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), στη μετάσταση (VEGFR3, PDGFR, FGFR) και ανοσία όγκου (CSF1R). Συγκεκριμένα, η ρεγοραφενίμπη αναστέλλει τη μεταλλαγμένη KIT, έναν σημαντικό ογκογόνο υποκινητή στους γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους, και ως εκ τούτου εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Στις προκλινικές μελέτες, η ρεγοραφενίμπη κατέδειξε ισχυρή αντικαρκινική δραστηριότητα σε ένα ευρύ φάσμα μοντέλων όγκων, συμπεριλαμβανομένων μοντέλων ορθοκολικού, γαστρεντερικού στρωματικού όγκου και ηπατοκυτταρικό η οποία πιθανότατα καθορίζεται από τις αντιαγγειογενετικές και από τις αντιυπερπλαστικές της επιδράσεις. Επιπλέον, η ρεγοραφενίμπη μείωση τα επίπεδα των όγκων που σχετίζονται με μακροφάγους και έχει καταδείξει αντι-μεταστατικές επιδράσεις *in vivo*. Οι κύριοι ανθρώπινοι μεταβολίτες (M-2 και M-5) κατέδειξαν παρόμοιες αποτελεσματικότητες, σε σύγκριση με τη ρεγοραφενίμπη σε μοντέλα *in vitro* και *in vivo*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος (CRC)

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Stivarga έχουν αξιολογηθεί σε μια διεθνή, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (CORRECT) σε ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη μετά την αποτυχία της καθιερωμένης θεραπείας.

Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η συνολική επιβίωση (OS). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (PFS), αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης του όγκου (ORR) και ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR).

Συνολικά, 760 ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν 160 mg ρεγοραφενίμπης (4 δισκία Stivarga που το καθένα περιέχει 40 mg ρεγοραφενίμπης) από το στόμα μία φορά την ημέρα (N=505) συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC) ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (N=255) συν BSC για 3 εβδομάδες θεραπείας ακολουθούμενες από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία. Η μέση λαμβανόμενη ημερήσια δόση ρεγοραφενίμπης ήταν 147 mg.

Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Μια εκ των προτέρων προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση για την αποτελεσματικότητα διενεργήθηκε όταν είχαν συμβεί 432 θάνατοι. Η τυφλοποίηση της μελέτης καταργήθηκε αφού αυτή η προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση της OS είχε περάσει το προκαθορισμένο όριο αποτελεσματικότητας.

Από τους 760 τυχαίοποιημένους ασθενείς, η διάμεση ηλικία ήταν 61 έτη, 61% ήταν άνδρες, 78% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή, και όλοι οι ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης (PS) ECOG κατά την έναρξη 0 ή 1. PS \geq 2 αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Stivarga στο 11,4% των

ασθενών. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας και ημερήσια δόση, καθώς και το ποσοστό τροποποίησης της δόσης και μείωσης της δόσης ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με αναφερόμενη PS ≥ 2 που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (8,3%). Η πλειονότητα των ασθενών με PS ≥ 2 διέκοψαν τη θεραπεία για νόσο σε εξέλιξη. Η πρωτοπαθής εντόπιση της νόσου ήταν το κόλον (65%), το ορθό (29%), ή και τα δύο (6%). Μια μετάλλαξη KRAS αναφέρθηκε στο 57% των ασθενών κατά την ένταξη στη μελέτη.

Οι περισσότεροι ασθενείς (52%) είχαν λάβει 3 ή λιγότερες προηγούμενες σειρές θεραπείας για μεταστατική νόσο. Οι θεραπείες περιλάμβαναν αγωγή με χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη, μια θεραπεία αντι-VEGF, και, εάν ο ασθενής ήταν KRAS μη μεταλλαγμένου τύπου, μια θεραπεία αντι-EGFR.

Η προσθήκη του Stivarga στην BSC είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συν BSC με τιμή p 0,0051478 από στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank, έναν λόγο κινδύνου 0,774 [95% CI 0,636, 0,942] και διάμεση OS 6,4 μήνες έναντι 5,0 μηνών (βλ. Πίνακα 5 και Σχήμα 1). Η PFS ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν Stivarga συν BSC (λόγος κινδύνου 0,494, $p < 0,000001$, βλ. Πίνακα 5). Το ποσοστό ανταπόκρισης (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση) ήταν 1% και 0,4% για τους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga και εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα ($p = 0,188432$, 1-sided). Το DCR (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση ή σταθερή νόσος) ήταν σημαντικά υψηλότερο στους ασθενείς υπό θεραπεία με Stivarga (41,0% έναντι 14,9%, $p < 0,000001$, 1-sided).

Πίνακας 5: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη CORRECT

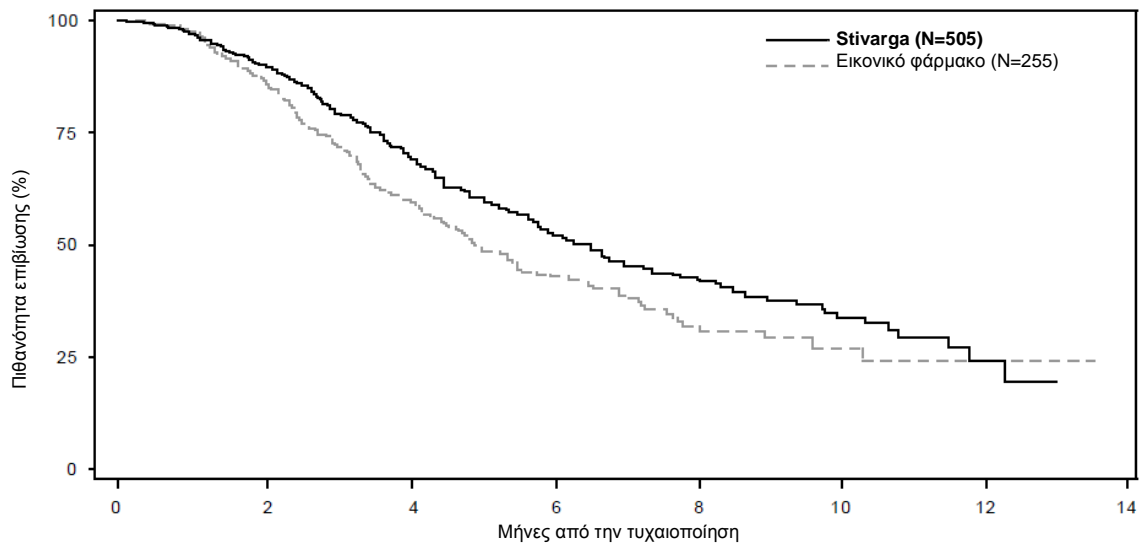
Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Λόγος κινδύνου* (95% CI)	Τιμή P (μονόπλευρη)	Διάμεσος (95% CI)	
			Stivarga συν BSC [§] (N=505)	Εικονικό φάρμακο συν BSC [§] (N=255)
OS	0,774 (0,636 - 0,942)	0,005178	6,4 μήνες (5,9 - 7,3)	5,0 μήνες (4,4 - 5,8)
PFS**	0,494 (0,419 - 0,582)	<0,000001	1,9 μήνες (1,9 - 2,1)	1,7 μήνες (1,7 - 1,7)

[§] Βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα

* Λόγος κινδύνου < 1 υπέρ του Stivarga

** με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή όσον αφορά την ανταπόκριση του όγκου

Σχήμα 1: Καμπύλη OS Kaplan-Meier



Ασθενείς σε κίνδυνο
Stivarga
Εικονικό φάρμακο

452
221

352
150

187
75

93
32

33
9

7
3

Αναλύσεις των υποομάδων για τη OS και την PFS σύμφωνα με την ηλικία (<65; ≥65), το φύλο, το ECOG PS, η πρωτογενής εστία της νόσου, ο χρόνος από την πρώτη διάγνωση της μεταστατικής νόσου, την προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία, της προηγούμενες γραμμές θεραπείας για τη μεταστατική νόσο, και η κατάσταση μετάλλαξης KRAS έδειξαν θεραπευτική επίδραση που ευνοεί το σχήμα της ρεγοραφενίμπης από το σχήμα του εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα των αναλύσεων των υποομάδων από την ιστορική κατάσταση μετάλλαξης KRAS έδειξε θεραπευτική επίδραση για OS που ευνοεί τη ρεγοραφενίμπη από το εικονικό φάρμακο για ασθενείς με όγκους KRAS άγριου τύπου ενώ μικρότερη αριθμητικά επίδραση αναφέρθηκε σε ασθενείς με μεταλλαγμένους όγκους KRAS. Η θεραπευτική επίδραση για PFS που ευνοεί τη ρεγοραφενίμπη παρατηρήθηκε ανεξάρτητα από την κατάσταση μετάλλαξης KRAS. Η αναλογία κινδύνου (95% CI) της OS ήταν 0,653 (0,476 έως 0,895) για ασθενείς με όγκους KRAS άγριου τύπου και 0,867 (0,670 έως 1,123) για ασθενείς με μεταλλαγμένους όγκους KRAS, χωρίς στοιχεία ετερογένειας στην επίδραση της θεραπείας (μη σημαντικοί έλεγχοι αλληλεπίδρασης). Η αναλογία κινδύνου (95% CI) της PFS ήταν 0,475 (0,362 έως 0,623) για ασθενείς με όγκους KRAS άγριου τύπου και 0,525 (0,425 έως 0,649) για ασθενείς με μεταλλαγμένους όγκους KRAS.

Μια δεύτερη διεθνής, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (CONCUR) αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Stivarga σε 204 Ασιάτες ασθενείς οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία (>90% από την Ανατολική Ασία) με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο οι οποίοι είχαν υποτροπιάσει μετά την αποτυχία της χημειοθεραπείας με βάση φθοριοπυριμιδίνη. Μόνο το 59,5% των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη CONCUR είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με στοχευμένους παράγοντες κατά του VEGF ή του EGFR. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η OS. Η προσθήκη του Stivarga στην BSC είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη επιβίωση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συν BSC με λόγο κινδύνου 0,550 ($p = 0,000159$ στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank) και διάμεση OS 8,8 μήνες έναντι 6,3 μηνών [95% CI 0,395, 0,765]. Η PFS ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν Stivarga συν BSC (λόγος κινδύνου: 0,311, $p < 0,000001$), διάμεση PFS 3,2 μήνες με το Stivarga έναντι 1,7 μηνών με το εικονικό φάρμακο. Το προφίλ ασφάλειας του Stivarga συν BSC στη μελέτη CONCUR ήταν συμβατό με το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε στη μελέτη CORRECT.

Γαστρεντερικοί στρωματικοί όγκοι (GIST)

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Stivarga έχουν αξιολογηθεί σε μια διεθνή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (GRID) σε ασθενείς με γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (GIST) οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με 2 αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης (ιματινίμη και σουνιτινίμη).

Η ανάλυση του κύριου τελικού σημείου αποτελεσματικότητας, επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης νόσου (PFS), πραγματοποιήθηκε μετά από 144 συμβάντα PFS (κεντρική τυφλοποιημένη αξιολόγηση). Δευτερεύοντα τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου μέχρι την εξέλιξη της νόσου (TTP) και της συνολικής επιβίωσης (OS) (ενδιάμεση ανάλυση) αξιολογήθηκαν επίσης.

Συνολικά, 199 ασθενείς με GIST τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν είτε 160 mg ρεγοραφενίμης συν βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (BSC, N=133) από το στόμα μία φορά την ημέρα είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο συν BSC (n=66) για 3 εβδομάδες θεραπείας ακολουθούμενες από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία. Η μέση λαμβανόμενη ημερήσια δόση ρεγοραφενίμης ήταν 140 mg.

Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου παρασχέθηκε ρεγοραφενίμη ανοικτής επισήμανσης (επιλογή διασταύρωσης). Στους ασθενείς που λάμβαναν ρεγοραφενίμη οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου και για τους οποίους, κατά τη γνώμη του ερευνητή, η θεραπεία με τη ρεγοραφενίμη παρείχε κλινικό όφελος, προσφέρθηκε η ευκαιρία να συνεχίσουν τη ρεγοραφενίμη ανοικτής επισήμανσης.

Από τους 199 τυχαιοποιημένους ασθενείς, η μέση ηλικία ήταν 58 έτη, 64% ήταν άνδρες, 68% ανήκαν στην Καυκάσια φυλή, και όλοι οι ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης (Performance Status PS) ECOG κατά την έναρξη 0 ή 1. Ο συνολικός διάμεσος χρόνος από την πιο πρόσφατη εξέλιξη ή υποτροπή μέχρι την τυχαιοποίηση ήταν 6 εβδομάδες.

Η ρεγοραφενίμη συν BSC είχαν ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη PFS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συν BSC με λόγο κινδύνου 0,268 [95% CI 0,185 - 0,388] και διάμεση PFS 4,8 μήνες έναντι 0,9 μηνών ($p < 0,000001$). Ο σχετικός κίνδυνος εξέλιξης της νόσου ή θανάτου μειώθηκε κατά περίπου 73,2% στους ασθενείς υπό θεραπεία με ρεγοραφενίμη σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 6, Σχήμα 2). Η αύξηση στην PFS ήταν σταθερή, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, γεωγραφικής περιοχής, προηγούμενες γραμμές θεραπείας, PS ECOG.

Ο TTP ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς που λάμβαναν ρεγοραφενίμη συν BSC από ό,τι στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν BSC με λόγο κινδύνου 0,248 [95% CI 0,170 - 0,364], και διάμεσο TTP 5,4 μήνες έναντι 0,9 μηνών ($p < 0,000001$) (βλ. Πίνακα 6).

Ο HR για την OS ήταν 0,772 (95% CI, 0,423, 1,408, $p=0,199$, διάμεση OS δεν επιτεύχθηκε σε κανένα σκέλος). Το 85 % των ασθενών που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος εικονικού φαρμάκου έλαβαν θεραπεία με ρεγοραφενίμη μετά την εξέλιξη (βλ. Πίνακα 6, Σχήμα 3).

Πίνακας 6: Αποτελέσματα Αποτελεσματικότητας από τη μελέτη GRID

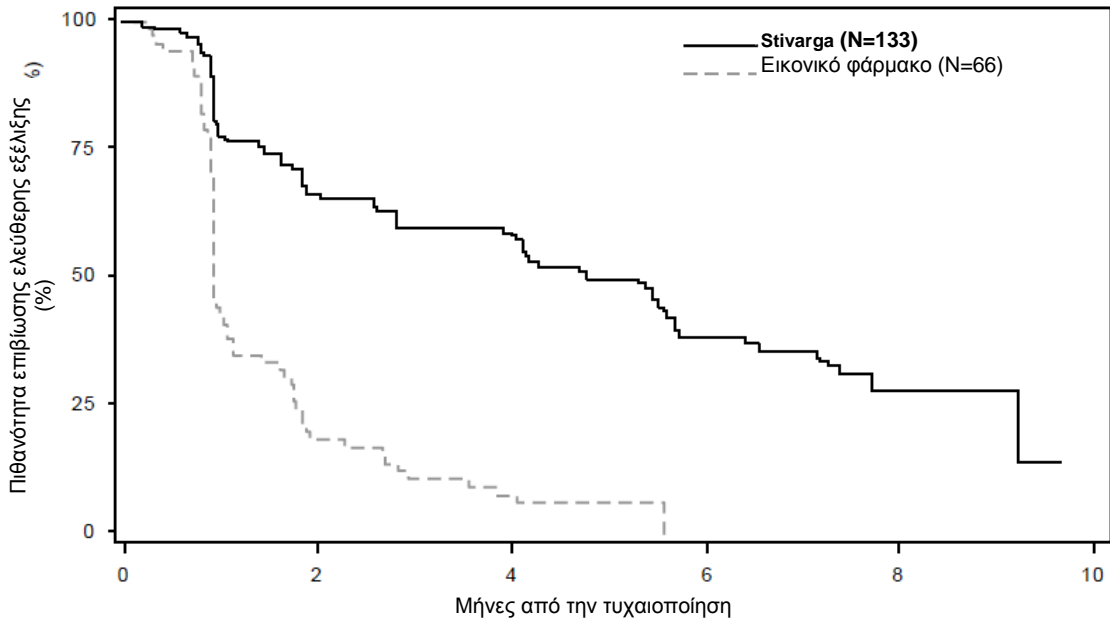
Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Λόγος Κινδύνου* (95% CI)	Τιμή P (μονόπλευρη)	Διάμεσος (95% CI)	
			Stivarga συν BSC [§] (N=133)	Εικονικό φάρμακο συν BSC [§] (N=66)
PFS	0,268 (0,185 - 0,388)	<0,000001	4,8 μήνες (4,0 - 5,7)	0,9 μήνες (0,9 - 1,1)
TTP	0,248 (0,170 - 0,364)	<0,000001	5,4 μήνες (4,1 - 5,7)	0,9 μήνες (0,9 - 1,1)
OS	0,772 (0,423 - 1,408)	0,199	NR**	NR**

[§] Βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα

* Λόγος κινδύνου < 1 υπέρ του Stivarga

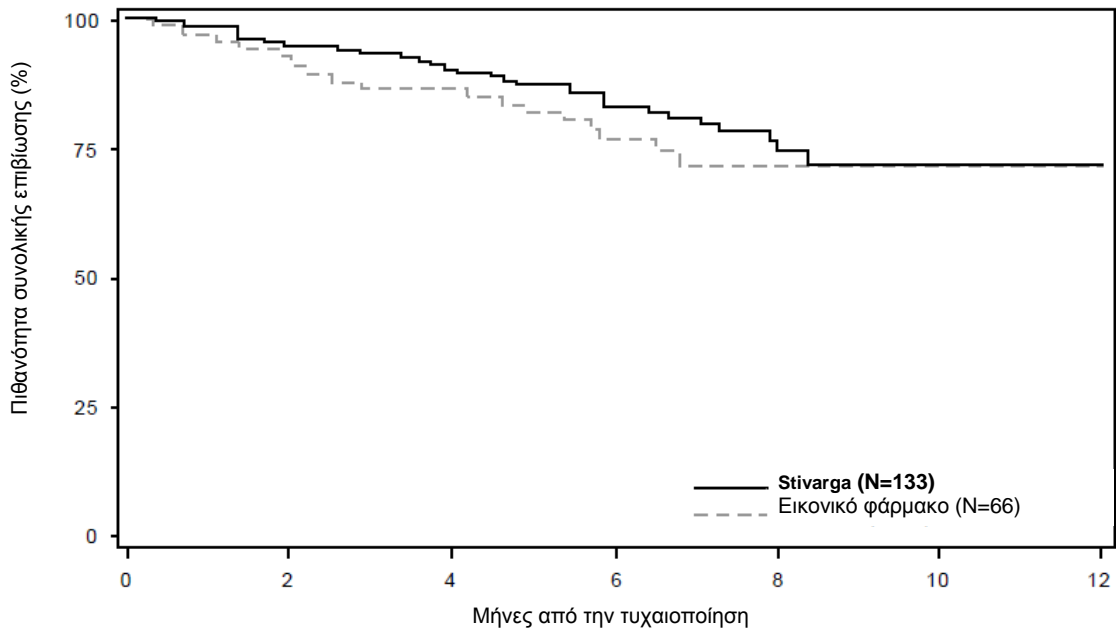
** NR: δεν επετεύχθη

Σχήμα 2: Καμπύλες PFS Kaplan-Meier



Ασθενείς σε κίνδυνο					
Stivarga	82	72	27	9	
Εικονικό φάρμακο	12	5	0	0	

Σχήμα 3: Καμπύλες OS Kaplan-Meier



Ασθενείς σε κίνδυνο						
Stivarga	126	119	94	39	10	1
Εικονικό φάρμακο	61	57	41	16	3	1

Επιπλέον, 56 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν BSC έλαβαν Stivarga ανοικτής επισημάνσης μετά από διασταύρωση μετά την εξέλιξη της νόσου, ενώ ένα σύνολο 41 ασθενών που λάμβαναν Stivarga συν BSC συνέχισαν τη θεραπεία με Stivarga μετά την εξέλιξη της νόσου. Η διάμεση δευτερεύουσα PFS (όπως μετρήθηκε από την αξιολόγηση του ερευνητή) ήταν 5,0 και 4,5 μήνες, αντίστοιχα.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC)

Η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Stivarga έχουν αξιολογηθεί σε μία διεθνή, πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III (RESORCE) σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με σοραφενίμη.

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν Συνολική Επιβίωση (Overall Survival (OS)). Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν (Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (Progression-Free Survival (PFS)), Χρόνος Εξέλιξης της Νόσου (Time To Progression (TTP)), Αντικειμενικός Ρυθμός Ανταπόκρισης του Όγκου Objective (Tumour Response Rate (ORR)) και Ρυθμός Ελέγχου Νοσημάτων (Disease Control Rate (DCR)).

Συνολικά, 573 ασθενείς με HCC τυχαίοποιήθηκαν 2:1 ώστε να λάβουν είτε 160 mg ρεγοφαρενίμη από στόματος μία φορά ημερησίως (n=379) συν Καλύτερη Υποστηρικτική Φροντίδα (Best Supportive Care (BSC)) ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (n=194) συν BSC για 3 εβδομάδες θεραπείας ακολουθούμενη από 1 εβδομάδα χωρίς θεραπεία. Η μέση ημερήσια δόση ρεγοφαρενίμης που λήφθηκε ήταν 144 mg. Οι ασθενείς ήταν αποδεκτοί για να συμμετάσχουν στη δοκιμή εάν έχουν παρουσιάσει ραδιολογική εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σοραφενίμη και εάν είχαν μία κατάσταση ηπατικής λειτουργίας κατηγορίας A Child-Pugh. Οι ασθενείς που διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία με σοραφενίμη λόγω τοξικότητας σχετιζόμενη με τη σοραφενίμη ή που ανέχτηκαν λιγότερο από 400 mg σοραφενίμης μία φορά ημερησίως πριν από την αποχώρηση αποκλείστηκαν από τη δοκιμή αυτή. Η Τυχαίοποίηση έγινε μέσα σε 10 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία με σοραφενίμη. Οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με Stivarga έως την κλινική ή ραδιολογική εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Ωστόσο, οι ασθενείς μπορούσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με Stivarga μετά την εξέλιξη στη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή.

Δημογραφικά στοιχεία και βασικά χαρακτηριστικά της ασθένειας ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων που έλαβαν θεραπεία με Stivarga και αυτών που έλαβαν θεραπεία με το εικονικό φάρμακο και δίδονται παρακάτω για όλους του 573 τυχαίοποιημένους ασθενείς:

- Διάμεση ηλικία: 63 χρόνια
- Άντρες: 88%
- Καυκάσιοι: 36%, Ασιάτες: 41%
- ECOG Κατάσταση Απόδοσης (PS) 0: 66% ή ECOG PS 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Αιτιολογία συμπεριελάμβανε Ηπατίτιδα B (38%), Ηπατίτιδα C (21%), Μη Αλκοολική Ηπατίτιδα (Non-Alcoholic Steato Hepatitis, NASH, 7%)
- Απουσία μακροσκοπικής αγγειακής εισβολής και έξω-ηπατικής εξάπλωσης όγκου: 19%
- Καρκίνος του ήπατος της Κλινικής της Βαρκελώνης (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)) B σταδίου: 13%, BCLC C σταδίου: 87%
- Τοπο-περιφερειακή μετα-αγγειακή εμβολή (Loco-regional transarterial embolization) ή οι διαδικασίες χημιοθεραπείας (chemoinfusion procedures): 61%
- Ραδιοθεραπεία πριν από τη θεραπεία με ρεγοφαρενίμη: 15%
- Διάμεση διάρκεια της θεραπείας σοραφενίμης: 7,8 μήνες

Η προσθήκη του Stivarga στο BSC είχε σαν αποτέλεσμα μία στατιστικά σημαντική βελτίωση στην OS συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο συν BSC με αναλογία κινδύνου 0,624 [95% CI 0,498, 0,782],

p=0,000017 στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank, και διάμεση OS των 10,6 μηνών vs. 7,8 μηνών (βλ. Πίνακα 7 και Σχήμα 4).

Πίνακας 7: Αποτελέσματα Αποτελεσματικότητας από τη δοκιμή RESORCE

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Αναλογία Κινδύνου* (95% CI)	Τιμή P (μονόπλευρη)	Διάμεσος (95% CI)	
			Stivarga συν BSC [§] (N=379)	Εικονικό φάρμακο συν BSC [§] (N=194)
OS	0,624 (0,498,0,782)	0,000017	10,6 μήνες (9,1, 12,1)	7,8 μήνες (6,3, 8,8)
PFS **	0,453 (0,369, 0,555)	<0,000001	3,1 μήνες (2,8, 4,2)	1,5 μήνες (1,4, 1,6)
TTP **	0,439 (0,355,0,542)	<0,000001	3.2 μήνες (2,9, 4,2)	1,5 μήνες (1,4, 1,6)
			Ποσοστά	
ORR **#	ΔΕ	0,003650	11%	4%
DCR **#	ΔΕ	<0,000001	65%	36%

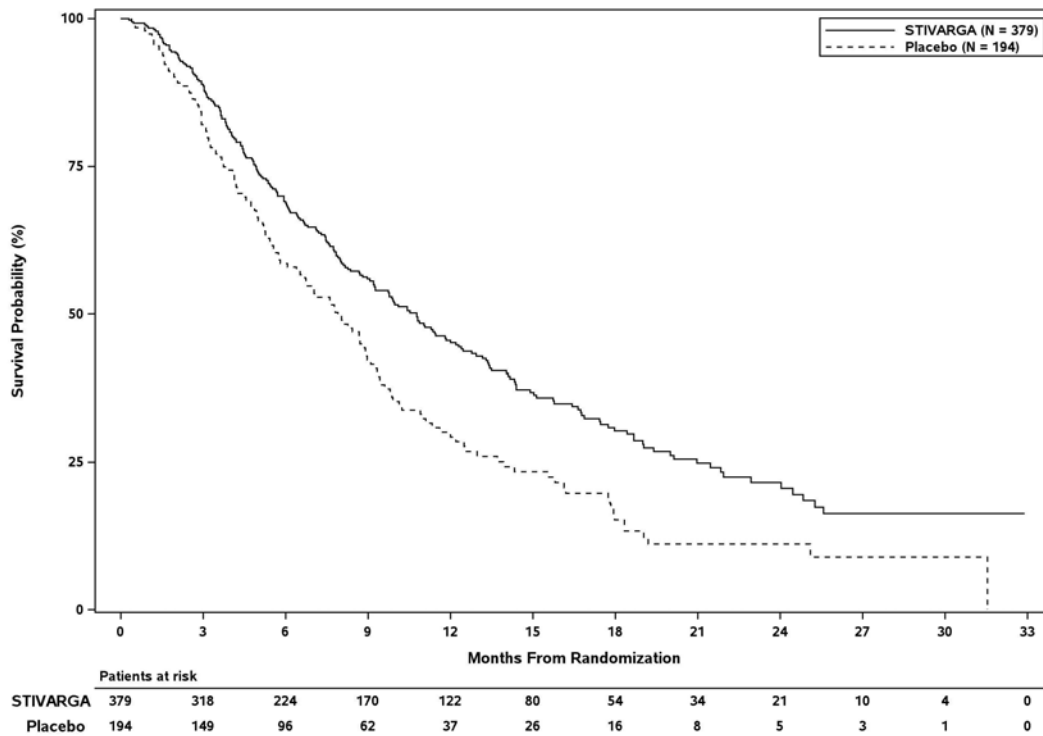
[§] Καλύτερη Υποστηρικτική Φροντίδα

* Συχνότητα κινδύνου < 1 υπέρ του Stivarga

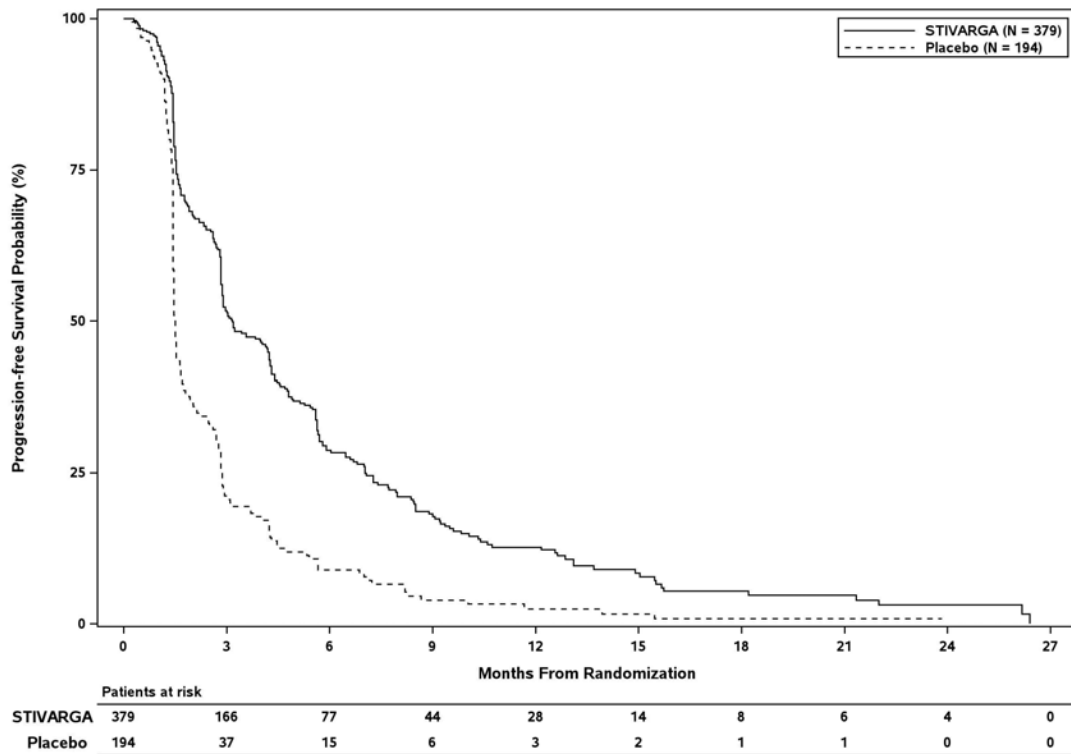
** με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή των ανταποκρίσεων των όγκων από την τροποποιημένη RECIST

Ρυθμός ανταπόκρισης (ολοκληρωμένη ή μερική ανταπόκριση), DCR (ολοκληρωμένη απάντηση, μερική απάντηση και σταθερή ασθένεια για 6 εβδομάδες)

Σχήμα 4: Καμπύλη Kaplan-Meier της OS



Σχήμα 5: Καμπύλη Kaplan-Meier PFS (mRECIST)



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Stivarga σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου και του ορθού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Stivarga σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία συμπαγών κακοήθων όγκων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Stivarga σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ρεγοραφενίμη φθάνει στα μέγιστα επίπεδα πλάσματος των 2,5 mg/L σε περίπου 3 έως 4 ώρες μετά από εφάπαξ από στόματος δόση των 160 mg χορηγούμενης ως 4 δισκία που το καθένα περιέχει 40 mg. Μετά από εφάπαξ δόσεις των 60 mg ή 100 mg, η μέση σχετική βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων σε σύγκριση με το πόσιμο διάλυμα ήταν 69% και 83%, αντίστοιχα.

Οι συγκεντρώσεις της ρεγοραφενίμης και των κύριων φαρμακολογικά ενεργών μεταβολιτών της (M-2 και M-5) ήταν μέγιστες όταν χορηγήθηκε μετά από ένα πρόγευμα με χαμηλή-περιεκτικότητα σε λιπαρά (ελαφρύ) σε σύγκριση είτε με πρόγευμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά είτε με την κατάσταση νηστείας. Η έκθεση για τη ρεγοραφενίμη αυξήθηκε κατά 48% όταν χορηγήθηκε με ένα πρόγευμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, και κατά 36% όταν χορηγήθηκε με ένα πρόγευμα με

χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η έκθεση των μεταβολιτών M-2 (N-οξειδίο) και M-5 (N-οξειδίο και N-δεσμεθυλ) είναι υψηλότερη όταν η ρεγοραφενίμη χορηγείται με ένα πρόγευμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας, και χαμηλότερη όταν χορηγείται με ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Κατανομή

Τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου για τη ρεγοραφενίμη καθώς και για τους κύριους κυκλοφορούντες μεταβολίτες έδειξαν πολλαπλές κορυφές κατά τη διάρκεια του 24-ώρου δοσολογικού διαστήματος, οι οποίες αποδίδονται στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Η *in vitro* σύνδεση με πρωτεΐνες της ρεγοραφενίμης με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος είναι υψηλή (99,5%). Η *in vitro* σύνδεση με πρωτεΐνες των M-2 και M-5 είναι υψηλότερη (99,8% και 99,95%, αντίστοιχα) από εκείνη της ρεγοραφενίμης. Οι μεταβολίτες M-2 και M-5 είναι αδύναμα υποστρώματα της P-gp. Ο μεταβολίτης M-5 είναι αδύναμο υποστρώμα της BCRP.

Βιομετατροπή

Η ρεγοραφενίμη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το CYP3A4, καθώς και μέσω γλυκουρονιδίωσης μεσολαβούμενης από την UGT1A9. Δύο κύριοι και έξι δευτερεύοντες μεταβολίτες της ρεγοραφενίμης έχουν αναγνωριστεί στο πλάσμα. Οι κύριοι κυκλοφορούντες μεταβολίτες της ρεγοραφενίμης στο ανθρώπινο πλάσμα είναι ο M-2 (N-οξειδίο) και ο M-5 (N-οξειδίο και N-δεσμεθυλ), οι οποίοι είναι φαρμακολογικά ενεργοί και έχουν παρόμοιες συγκεντρώσεις με τη ρεγοραφενίμη στη σταθεροποιημένη κατάσταση. Ο M-2 μεταβολίζεται περαιτέρω μέσω οξειδωτικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το CYP3A4, καθώς και μέσω γλυκουρονιδίωσης μεσολαβούμενης από την UGT1A9.

Οι μεταβολίτες ενδέχεται να ελαττωθούν ή να υδρολυθούν στο γαστρεντερικό σωλήνα μέσω της μικροβιακής χλωρίδας, επιτρέποντας την επαναπορρόφηση της μη συζευμένης δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών (εντεροηπατική κυκλοφορία).

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση, ο μέσος χρόνος ημιζωής για τη ρεγοραφενίμη και το μεταβολίτη M-2 στο πλάσμα κυμαίνεται από 20 έως 30 ώρες σε διαφορετικές μελέτες. Ο μέσος χρόνος ημιζωής για το μεταβολίτη M-5 είναι περίπου 60 ώρες (εύρος από 40 έως 100 ώρες).

Περίπου 90% της ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε εντός 12 ημερών μετά τη χορήγηση, με περίπου 71% της δόσης να απεκκρίνεται στα κόπρανα (47% ως μητρική ένωση, 24% ως μεταβολίτες), και περίπου 19% της δόσης να απεκκρίνεται στα ούρα ως γλυκουρονίδια. Η απέκκριση των γλυκουρονιδίων στα ούρα μειώθηκε κάτω από το 10% σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης. Η μητρική ένωση που εντοπίστηκε στα κόπρανα μπορεί να προέκυψε από την εντερική αποδόμηση των γλυκουρονιδίων ή την αναγωγή του μεταβολίτη M-2 (N-οξειδίο), καθώς και από τη μη απορροφηθείσα ρεγοραφενίμη.

Ο M-5 ενδέχεται να αναχθεί σε M-4 στη γαστρεντερική οδό από τη μικροβιακή χλωρίδα, επιτρέποντας την επαναπορρόφηση του M-4 (εντεροηπατική κυκλοφορία). Ο M-5 απεκκρίνεται τελικά μέσω του M-4 ως M-6 (καρβοξυλικό οξύ) στα κόπρανα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση της ρεγοραφενίμης σε σταθεροποιημένη κατάσταση αυξάνεται αναλογικά με τη δόση έως και τα 60 mg και λιγότερο από αναλογικά σε δόσεις μεγαλύτερες από 60 mg. Η συσσώρευση της ρεγοραφενίμης σε σταθεροποιημένη κατάσταση έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση κατά 2 φορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος, η οποία είναι συμβατή με τον χρόνο ημιζωής και τη δοσολογική συχνότητα. Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η ρεγοραφενίμη φθάνει σε μέγιστα επίπεδα πλάσματος περίπου 3,9 mg/L (8,1 micromolar) μετά την από στόματος χορήγηση 160 mg ρεγοραφενίμης και ο λόγος μέγιστου/ελάχιστου επιπέδου των μέσων συγκεντρώσεων πλάσματος είναι μικρότερος από 2.

Και οι δύο μεταβολίτες, M-2 και M-5, εμφανίζουν μη γραμμική συσσώρευση, η οποία μπορεί να προκαλείται από την εντεροηπατική επανακυκλοφορία ή τον κορεσμό της οδού UGT1A9. Παρ' ότι οι συγκεντρώσεις πλάσματος των M-2 και M-5 μετά από εφάπαξ δόση της ρεγοραφενίμπης είναι πολύ χαμηλότερες από εκείνες της μητρικής ένωσης, οι συγκεντρώσεις πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης των M-2 και M-5 είναι συγκρίσιμες με εκείνες της ρεγοραφενίμπης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση της ρεγοραφενίμπης και των μεταβολιτών της, M-2 και M-5, είναι συγκρίσιμη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A) και ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) υποδεικνύουν παρόμοια έκθεση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία μετά από μια εφάπαξ δόση 100 mg ρεγοραφενίμπης. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με Child-Pugh C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Η ρεγοραφενίμπη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος, και η έκθεση μπορεί να είναι αυξημένη σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα και η βασισμένη στη φυσιολογία φαρμακοκινητική μοντελοποίηση υποδεικνύουν παρόμοια έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση της ρεγοραφενίμπης και των μεταβολιτών της M-2 και M-5 σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με ασθενείς με κανονική νεφρική δυσλειτουργία, η έκθεση της ρεγοραφενίμπης ήταν παρόμοια, ενώ η έκθεση στο M-2 και M-5 μειώθηκε κατά περίπου 30% υπό συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, γεγονός το οποίο δεν θεωρείται κλινικά σχετικό. Η φαρμακοκινητική της ρεγοραφενίμπης δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Ωστόσο, η βασισμένη στη φυσιολογία φαρμακοκινητική μοντελοποίηση δεν προβλέπει κάποια σημαντική μεταβολή στην έκθεση σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ρεγοραφενίμπης στο ηλικιακό εύρος που μελετήθηκε (29-85 ετών).

Φύλο

Η φαρμακοκινητική της ρεγοραφενίμπης δεν επηρεάζεται από το φύλο.

Εθνικές διαφορές

Η έκθεση της ρεγοραφενίμπης σε διάφορους Ασιατικούς πληθυσμούς (Κινέζοι, Ιάπωνες, Κορεάτες) εμπίπτει στο ίδιο εύρος που παρατηρείται στην Καυκάσια φυλή.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία/επιμήκυνση του QT

Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις επιμήκυνσης του QTc μετά τη χορήγηση 160 mg ρεγοραφενίμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση σύμφωνα με μια αποκλειστική μελέτη για το QT σε άνδρες και γυναίκες καρκινοπαθείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συστηματική τοξικότητα

Μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολογία σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε έναν αριθμό οργάνων, κυρίως στους νεφρούς, το ήπαρ, την πεπτική οδό, το θυρεοειδή αδέν, το λεμφοποιητικό/αιμοποιητικό σύστημα, το ενδοκρινικό σύστημα, το αναπαραγωγικό σύστημα και το δέρμα. Μια ελαφρώς αυξημένη επίπτωση πάχυνσης των κολποκοιλιακών βαλβίδων της καρδιάς παρατηρήθηκε στη μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων διάρκειας 26 εβδομάδων σε αρουραίους. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στην επιτάχυνση μιας σχετιζόμενης με την ηλικία φυσιολογικής διεργασίας. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν σε

συστηματικές εκθέσεις εντός του εύρους της αναμενόμενης έκθεσης για τον άνθρωπο ή κάτω από αυτό (με βάση τη σύγκριση AUC).

Αλλοιώσεις των δοντιών και των οστών και ανεπιθύμητες ενέργειες στο αναπαραγωγικό σύστημα ήταν εντονότερες σε νεαρά και αναπτυσσόμενα ζώα καθώς και σε νεαρούς αρουραίους και υποδεικνύουν ενδεχόμενο κίνδυνο για παιδιά και εφήβους.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σχετικά με τη γονιμότητα. Ωστόσο, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ανεπιθύμητων επιδράσεων της ρεγοραφενίμπης στην ανδρική και γυναικεία αναπαραγωγή, με βάση τις μορφολογικές μεταβολές στους όρχεις, τις ωοθήκες και τη μήτρα που παρατηρήθηκαν μετά από επαναλαμβανόμενη δόσολογία σε αρουραίους και σκύλους σε εκθέσεις κάτω από την αναμενόμενη έκθεση για τον άνθρωπο (με βάση τη σύγκριση AUC). Οι παρατηρούμενες μεταβολές ήταν μόνο μερικώς αναστρέψιμες.

Μια επίδραση της ρεγοραφενίμπης στην ενδομήτρια ανάπτυξη καταδείχθηκε σε κουνέλια σε εκθέσεις κάτω από την αναμενόμενη έκθεση για τον άνθρωπο (με βάση τη σύγκριση AUC). Τα κύρια ευρήματα περιλάμβαναν δυσπλασίες του ουροποιητικού συστήματος, της καρδιάς και των κύριων αγγείων, καθώς και του σκελετού.

Γονοτοξικότητα και ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ενδεχόμενης γονοτοξικής δράσης της ρεγοραφενίμπης που εξετάστηκε στις τυπικές δοκιμασίες *in vitro* και *in vivo* σε ποντικούς.

Μελέτες σχετικά με την ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση της ρεγοραφενίμπης δεν έχουν διενεργηθεί.

Αξιολόγηση Περιβαλλοντικού Κινδύνου (ΑΠΚ)

Μελέτες αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου έχουν δείξει πως είναι πιθανό η ρεγοραφενίμπη να είναι διαρκής, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική για το περιβάλλον και μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τα επιφανειακά νερά και τα ιζήματα (βλ. παράγραφο 6.6).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό
Ποβιδόνη (K-25)
Πυριτίου οξείδιο, κολλοειδές άνυδρο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Λεκιθίνη (παραγόμενη από σόγια)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Πολυβινυλαλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη
Τάλκης Τιτανίου διοξειδίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Αφού ανοιχθεί η φιάλη, το φαρμακευτικό προϊόν έχει καταδειχθεί ότι είναι σταθερό για 7 εβδομάδες. Μετά την πάροδο της περιόδου αυτής, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκή αδιαφανής φιάλη από HDPE κλεισμένη με βιδωτό πώμα από PP/PP (πολυπροπυλένιο) με στεγανοποιητικό ένθετο και ξηραντικό μέσο μοριακού κόσκινου.

Κάθε φιάλη περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μεγέθη συσκευασίας

Συσκευασία των 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Συσκευασία των 84 (3 φιάλες των 28) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Διατηρείτε το ξηραντικό μέσο μέσα στη φιάλη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να θέσει σε κίνδυνο το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης 26 Αυγούστου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαΐου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του στο άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Stivarga 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεγοραφενίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ρεγοραφενίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο και λεκιθίνη (παραγόμενη από σόγια), βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 (3 x 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διατηρείτε το ξηραντικό μέσο μέσα στη φιάλη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

stivarga 40 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Stivarga 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεγοραφενίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ρεγοραφενίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει νάτριο και λεκιθίνη (παραγόμενη από σόγια).
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διατηρείτε το ξηραντικό μέσο μέσα στη φιάλη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Stivarga 40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ρεγοραφενίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Stivarga και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Stivarga
3. Πώς να πάρετε το Stivarga
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Stivarga
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Stivarga και ποια είναι η χρήση του

Το Stivarga περιέχει τη δραστική ουσία ρεγοραφενίμπη. Είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου επιβραδύνοντας την αύξηση και εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων και αποκόπτοντας την παροχή αίματος που επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να αυξάνονται.

Το Stivarga χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- του καρκίνου του κόλου ή του ορθού που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος σε ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει άλλες θεραπείες ή δεν μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με άλλα φάρμακα (χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη, θεραπεία με αντι-VEGF, και θεραπεία με αντι-EGFR).
- γαστρεντερικών στρωματικών όγκων (GIST), ένας τύπος καρκίνου του στομάχου και του εντέρου, που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή δεν επιδέχεται χειρουργική επέμβαση, σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα (ιματινίμπη και σουντινίμπη).
του καρκίνου του ήπατος σε ενήλικες ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με άλλο αντικαρκινικό φάρμακο (σοραφενίμπη).

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το πώς δρα το Stivarga, ή γιατί αυτό το φάρμακο έχει συνταγογραφηθεί για εσάς, παρακαλούμε ρωτήστε τον γιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Stivarga

Μην πάρετε το Stivarga

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ρεγοραφενίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Stivarga.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Stivarga

- **εάν έχετε οποιαδήποτε ηπατικά προβλήματα** συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Gilbert με σημεία όπως: κιτρινωπός αποχρωματισμός του δέρματος και του άσπρου των ματιών, σκουρόχρωμα ούρα και σύγχυση ή/και αποπροσανατολισμός. Η θεραπεία με το Stivarga μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο ηπατικών προβλημάτων. Πριν από τη θεραπεία με το Stivarga και κατά τη διάρκεια αυτής, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική σας λειτουργία. Εάν έχετε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δεν πρέπει να υποβληθείτε σε θεραπεία με το Stivarga, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Stivarga σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- **εάν πάθετε μόλυνση** με σημεία όπως υψηλός πυρετός, σοβαρό βήχα με ή χωρίς αύξηση στην παραγωγή βλέννας (πτύελο), σοβαρός πονόλαιμος, δύσπνοια, κάπνιμο/πόνος κατά την ούρηση, ασυνήθιστη κοιλική έκκριση ή ερεθισμός, κοκκίνισμα, πρήξιμο και/ή πόνος σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας.
- **εάν είχατε ή έχετε οποιαδήποτε προβλήματα αιμορραγίας** και εάν παίρνετε βαρφαρίνη, φαινπροκουμόνη ή κάποιο άλλο φάρμακο που αραιώνει το αίμα για την πρόληψη θρόμβων. Η θεραπεία με το Stivarga μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας. Προτού ξεκινήσετε να παίρνετε το Stivarga, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να κάνετε εξετάσεις αίματος. Το Stivarga μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα, όπως το στομάχι, τον οισοφάγο, το ορθό ή το έντερο, ή στους πνεύμονες, τους νεφρούς, το στόμα, τον κόλπο ή/και τον εγκέφαλο. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα: αίμα στα κόπρανα ή κόπρανα μαύρου χρώματος, αίμα στα ούρα, στομαχικό πόνο, βήχα / έμετο με αίμα.
- **εάν έχετε σοβαρά στομαχικά και εντερικά προβλήματα** (διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή συρίγγιο), ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία με το Stivarga. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα: σοβαρό πόνο στο στομάχι ή πόνο στο στομάχι που δεν φεύγει, έμετο με αίμα, κόκκινα ή μαύρα κόπρανα.
- **εάν εμφανίσετε θωρακικό πόνο ή έχετε οποιαδήποτε καρδιακά προβλήματα.** Προτού ξεκινήσετε να παίρνετε το Stivarga και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα ελέγξει πόσο καλά λειτουργεί η καρδιά σας. Ζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία καρδιακής προσβολής ή μειωμένης αιματικής ροής προς την καρδιά: θωρακική δυσφορία ή πόνο που μπορεί να απλώνεται πέρα από το θώρακά σας στους ώμους, στα χέρια, στην πλάτη, στο λαιμό, στα δόντια, στις σιαγόνες ή στο στομάχι και μπορεί να έρχεται και να φεύγει, δύσπνοια, ξαφνικό κύμα κρύου ιδρώτα, κολλώδες δέρμα, αίσθημα ζάλης ή τάση για λιποθυμία.
- **εάν αναπτύξετε σοβαρό και επίμονο πονοκέφαλο, οπτικές διαταραχές, σπασμούς ή αλλοιωμένη διανοητική κατάσταση** (όπως σύγχυση, απώλεια μνήμης ή αποπροσανατολισμό) επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αμέσως.

- **εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.** Το Stivarga μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής σας πίεσης. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να σας χορηγήσει κάποιο φάρμακο για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης.
- **εάν πρόσφατα έχετε υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθείτε σε χειρουργική επέμβαση.** Το Stivarga μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο επούλωσης των τραυμάτων σας και η θεραπεία ενδέχεται να χρειάζεται να διακοπεί μέχρι να επουλωθεί το τραύμα σας.
- **εάν εμφανίσετε δερματικά προβλήματα.** Το Stivarga μπορεί να προκαλέσει ερυθρότητα, πόνο, οίδημα, ή φυσαλίδες στις παλάμες των χεριών σας ή στα πέλματα των ποδιών σας. Εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε αλλαγές, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων σας, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει τη χρήση κρεμών ή/και τη χρήση προστατευτικών μαξιλαριών στα παπούτσια και γαντιών. Εάν εμφανίσετε αυτήν την ανεπιθύμητη ενέργεια, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας ή να διακόψει τη θεραπεία σας μέχρι να βελτιωθεί η κατάστασή σας.

Προτού πάρετε το Stivarga, **ενημερώστε τον γιατρό σας σε περίπτωση που οποιαδήποτε από τις παραπάνω καταστάσεις ισχύει στην περίπτωσή σας.** Μπορεί να χρειαστείτε θεραπεία για τα προβλήματα αυτά, καθώς και να διενεργηθούν επιπλέον εξετάσεις (βλ. επίσης την παράγραφο 4 'Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες').

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Stivarga σε παιδιά και εφήβους για την ένδειξη του καρκίνου του παχέος εντέρου ή του ορθού που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Stivarga σε παιδιά και εφήβους για την ένδειξη των γαστρεντερικών στρωματικών όγκων (GIST) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Stivarga σε παιδιά και εφήβους στην ένδειξη του καρκίνου του ήπατος.

Άλλα φάρμακα και Stivarga

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμπεριλαμβάνει φάρμακα που χορηγούνται χωρίς συνταγή ή ακόμα και φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή, όπως βιταμίνες, συμπληρώματα διατροφής ή φάρμακα φυτικής προέλευσης. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Stivarga, ή το Stivarga μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν άλλα φάρμακα και να προκληθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε οτιδήποτε σε αυτόν τον κατάλογο ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα:

- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη και βορικοναζόλη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του πόνου (π.χ. μεφенаμικό οξύ, διφλουνιζάλη, και νιφλουμικό οξύ)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (π.χ. ριφαμπικίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη)
- φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας (επιληπτικών κρίσεων) (π.χ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη ή φαινοβαρβιτάλη)
- μεθοτρεξάτη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου
- ροσουβαστατίνη, φλουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης
- βαρφαρίνη ή φαινπροκουμόνη, φάρμακα που τυπικά χρησιμοποιούνται για να αραιώνει το αίμα
- υπερικό (βαλσαμόχορτο, St. John's wort) (φάρμακο που χορηγείται επίσης χωρίς συνταγή), μια θεραπεία φυτικής προέλευσης για την κατάθλιψη.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Λήψη του Stivarga με τροφές και ποτά

Αποφεύγετε να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ ενώ παίρνετε το Stivarga. Αυτό μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το Stivarga.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι είσθε έγκυος, μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, καθώς το Stivarga δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους ενδεχόμενους κινδύνους από τη λήψη του Stivarga κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε θεραπεία με το Stivarga, καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Τόσο γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία όσο και άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον οκτώ εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Δεν πρέπει να θηλάζετε το βρέφος σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Stivarga, καθώς αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του βρέφους σας. **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε.**

Το Stivarga μπορεί να μειώσει τη γονιμότητα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε το Stivarga.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Δεν είναι γνωστό εάν το Stivarga μεταβάλλει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανές εάν παρουσιάζετε συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία τα οποία επηρεάζουν την ικανότητά σας για συγκέντρωση και αντίδραση.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Stivarga

Το φάρμακο αυτό περιέχει 55,8 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε ημερήσια δόση (4 δισκία). Αυτό ισοδυναμεί με 3% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας λήψης διατροφής νατρίου για έναν ενήλικα.

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1,68 mg **λεκιθίνης** (παραγόμενη από σόγια) ανά ημερήσια δόση (4 δισκία).

3. Πώς να πάρετε το Stivarga

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση στους ενήλικες είναι 4 δισκία Stivarga των 40 mg (160 mg ρεγοραφενίμπης). Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας. Να παίρνετε τη δόση του Stivarga που ο γιατρός έχει συνταγογραφήσει για εσάς.

Ο γιατρός σας συνήθως θα σας ζητήσει να παίρνετε το Stivarga για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια να το διακόψετε για 1 εβδομάδα. Αυτό αποτελεί 1 κύκλο θεραπείας.

Να παίρνετε το Stivarga την ίδια ώρα κάθε μέρα μετά από ένα ελαφρύ γεύμα (με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά). Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό μετά από ένα ελαφρύ γεύμα που

περιέχει λιγότερο από 30% λιπαρά. Ένα παράδειγμα ελαφρού (με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά) γεύματος μπορεί να περιλαμβάνει 1 μερίδα δημητριακά (περίπου 30 g), 1 ποτήρι άπαχο γάλα, 1 φρυγανιά με μαρμελάδα, 1 ποτήρι χυμό μήλου, και 1 φλιτζάνι καφέ ή τσάι (520 θερμίδες, 2 g λιπαρά). Δεν πρέπει να παίρνετε το Stivarga μαζί με χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. επίσης παράγραφο ‘Λήψη του Stivarga με τροφές και ποτά’).

Σε περίπτωση εμέτου μετά τη χορήγηση της ρεγοραφενίμπης, δεν πρέπει να πάρετε πρόσθετα δισκία και πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση σας ή μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία εάν είναι απαραίτητο. Συνήθως θα παίρνετε το Stivarga εφόσον ωφελείστε και δεν παρουσιάζετε μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης εάν έχετε ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ενώ βρίσκεστε υπό θεραπεία με το Stivarga, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί στενά. Εάν έχετε σοβαρή δυσλειτουργία του ήπατός σας, δεν πρέπει να υποβληθείτε σε θεραπεία με το Stivarga, καθώς δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Stivarga σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης εάν έχετε ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Stivarga από την κανονική

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση από τη συνταγογραφημένη. Ενδέχεται να χρειαστείτε ιατρική φροντίδα και ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε τη λήψη του Stivarga.

Η λήψη μεγαλύτερης δόσης Stivarga από την κανονική μπορεί να κάνει πιο πιθανές ή πιο σοβαρές ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδίως:

- δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, φυσαλίδες, ερυθρότητα, πόνος, οίδημα, κνησμός ή ξεφλούδισμα του δέρματος)
- αλλοιώσεις στη φωνή ή βραχνάδα (*δυσφωνία*)
- συχνές κενώσεις ή μαλακά κόπρανα (*διάρροια*)
- στοματικά έλκη (*φλεγμονή των βλεννογόνων*)
- ξηροστομία
- μειωμένη όρεξη
- υψηλή αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)
- υπερβολική κόπωση (*κόπωση*)

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Stivarga

Εάν παραλείψετε μια δόση, πάρτε την μόλις το θυμηθείτε εκείνη την ημέρα. Μην πάρετε δύο δόσεις Stivarga την ίδια ημέρα για να αναπληρώσετε μια δόση που παραλείψατε από την προηγούμενη ημέρα. Ενημερώστε τον γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε παράλειψη δόσης.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτό το φάρμακο μπορεί επίσης να επηρεάσει τα αποτελέσματα ορισμένων εξετάσεων αίματος.

Οι σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, για τις οποίες έχει παρατηρηθεί μια θανατηφόρος έκβαση, είναι:

- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα, αιμορραγία, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και μόλυνση.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

Ηπατικά προβλήματα

Η θεραπεία με το Stivarga μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο σοβαρών ηπατικών προβλημάτων. Ζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- κιτρινωπό χρωματισμό του δέρματος και του άσπρου των ματιών
- σκουρόχρωμα ούρα
- σύγχυση ή/και αποπροσανατολισμό.

Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία σοβαρής ηπατικής βλάβης.

Αιμορραγία

Το Stivarga μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα, όπως το στομάχι, τον οισοφάγο, το ορθό ή το έντερο, ή στους πνεύμονες, τους νεφρούς, το στόμα, τον κόλπο ή/και τον εγκέφαλο. Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια, εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- αίμα στα κόπρανα ή κόπρανα μαύρου χρώματος
- αίμα στα ούρα
- στομαχικό πόνο
- βήχα/έμετο με αίμα.

Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία αιμορραγίας.

Σοβαρά στομαχικά και εντερικά προβλήματα (διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα ή συρίγγιο)

Ζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως, εάν έχετε τα ακόλουθα συμπτώματα:

- σοβαρό στομαχικό (κοιλιακό) πόνο ή στομαχικό πόνο που δεν φεύγει
- έμετο με αίμα
- κόπρανα κόκκινου ή μαύρου χρώματος.

Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία σοβαρών στομαχικών ή εντερικών προβλημάτων.

Λοίμωξη

Η θεραπεία με το Stivarga μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο μολύνσεων, ειδικά του ουροποιητικού συστήματος, της μύτης, του λαιμού και του πνεύμονα. Η θεραπεία με το Stivarga μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο μυκητιασικών λοιμώξεων του βλεννογόνου, του δέρματος ή του σώματος. Να λάβετε ιατρική βοήθεια αμέσως αν παρουσιάσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

- υψηλό πυρετό
- σοβαρό βήχα με ή χωρίς αύξηση στην παραγωγή του βλέννας (πτύελο)
- σοβαρό πονόλαιμο
- δύσπνοια
- κάψιμο/πόνο κατά την ούρηση
- ασυνήθιστη κοιλιακή έκκριση ή ερεθισμό
- κοκκίνισμα, πρήξιμο και/ή πόνο σε οποιοδήποτε σημείο του σώματός σας.

Αυτά μπορεί να είναι σημεία μόλυνσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Stivarga παρατιθέμενες κατά συχνότητα:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)

- μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων του αίματος, που χαρακτηρίζεται από εύκολους μώλωπες ή αιμορραγία (*θρομβοπενία*)
- μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναιμία*)
- μειωμένη όρεξη και πρόσληψη τροφής
- υψηλή αρτηριακή πίεση (*υπέρταση*)
- αλλοιώσεις στη φωνή ή βραχνάδα (*δυσφωνία*)
- συχνές κενώσεις ή μαλακά κόπρανα (*διάρροια*)

- πόνος ή ξηρότητα του στόματος, πόνος της γλώσσας, στοματικά έλκη (*στοματίτιδα ή/και φλεγμονή των βλεννογόνων*)
- τάση για έμετο (*ναυτία*)
- έμετος
- υψηλά επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, μια ουσία που παράγεται από το ήπαρ (*υπερχολερυθριναιμία*)
- μεταβολές στα ένζυμα που παράγονται από το ήπαρ, τα οποία μπορεί να υποδεικνύουν ότι υπάρχει κάποιο ηπατικό πρόβλημα (*αύξηση στις τρανσαμινάσες*)
- ερυθρότητα, πόνο, φουσκάλες και οίδημα στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών (*δερματική αντίδραση χειρός-ποδός*)
- εξάνθημα
- αδυναμία, έλλειψη δύναμης και ενέργειας, υπερβολική κούραση και ασυνήθιστη υπνηλία (*εξασθένηση/κόπωση*)
- πόνος
- πυρετός
- απώλεια βάρους

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 χρήστες)

- μείωση στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (*λευκοπενία*)
- μειωμένη δραστηριότητα του θυρεοειδούς αδένα (*υποθυρεοειδισμός*)
- χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφόρου, ασβεστίου, νατρίου ή μαγνησίου στο αίμα σας (*υποκαλιαιμία, υποφωσφαταιμία, υπασβεστιαίμία, υπονατρίαίμία και υπομαγνησιαίμία*)
- υψηλό επίπεδο ουρικού οξέος στο αίμα (*υπερουριχαιμία*)
- απώλεια σωματικών υγρών (*αφυδάτωση*)
- πονοκέφαλος
- τρεμούλιασμα (*τρόμος*)
- διαταραχή των νεύρων που μπορεί να προκαλέσει μία μεταβολή στην αίσθηση, όπως μούδιασμα, φαγούρα, αδυναμία ή πόνο (*περιφερική νεφροπάθεια*)
- διαταραχές της γεύσης
- ξηροστομία
- στομαχικός καύσος (*γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*)
- λοίμωξη ή ερεθισμός του στομάχου και των εντέρων (*γαστρεντερίτιδα*)
- τριχόπτωση (*αλωπεκία*)
- ξηροδερμία
- εξάνθημα με απολέπιση ή ξεφλούδισμα του δέρματος (*αποφολιδωτικό εξάνθημα*)
- μία ξαφνική, ακούσια σύσπαση ενός μυ (*μυϊκοί σπασμοί*) πρωτεΐνη στα ούρα (*πρωτεϊνουρία*)
- υψηλά επίπεδα κάποιων ενζύμων που συμμετέχουν στην πέψη (*αύξηση στην αμυλάση και τη λιπάση*)
- μη φυσιολογική κατάσταση της πήξης του αίματος (*μη φυσιολογική διεθνής ομαλοποιημένη σχέση (INR)*)

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 χρήστες)

- σημεία/συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης που μπορεί να περιλαμβάνουν εκτεταμένο σοβαρό εξάνθημα, ναυτία, πυρετό, δύσπνοια, ίκτερο, μεταβολές στα χημικά που παράγονται από το συκώτι (*αντίδραση υπερευαισθησίας*)
- καρδιακή προσβολή, θωρακικός πόνος (*έμφραγμα και ισχαιμία του μυοκαρδίου*)
- σοβαρά αυξημένη αρτηριακή πίεση που προκαλεί πονοκέφαλο, σύγχυση, θολή όραση, ναυτία, έμετο και σπασμούς (*υπερτασική κρίση*)
- φλεγμονή στο πάγκρεας χαρακτηριζόμενη από πόνο την περιοχή του στομαχιού, ναυτία, εμετός και πυρετός (*παγκρεατίτιδα*)
- διαταραχή των ονύχων (μεταβολές στα νύχια όπως ραβδώσεις και/ή σχίσσιμο)
- πολλαπλές δερματικές εξανθήσεις (*πολύμορφο ερύθημα*).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες)

- τύποι δερματικού καρκίνου (*κερατοακάνθωμα / καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του δέρματος*)
- πονοκέφαλος, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και απώλεια της όρασης σχετιζόμενη με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση (*σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας / PRES*)
- σοβαρές αντιδράσεις του δέρματος ή/και των βλεννογόνων οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν επώδυνες φυσαλίδες και πυρετό, συμπεριλαμβανομένης εκτεταμένης αποκόλλησης του δέρματος (*σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση*).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Stivarga

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του κουτιού και της φιάλης μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

Μετά το άνοιγμα της φιάλης, το φάρμακο πρέπει να απορριφθεί μετά από 7 εβδομάδες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Stivarga

- Η **δραστική** ουσία είναι η ρεγοραφενίμη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 40 mg ρεγοραφενίμης.
- Τα **άλλα** συστατικά είναι: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, στεατικό μαγνήσιο, ποβιδόνη (K-25) και πυριτία κολλοειδής άνυδρη, οξείδιο του σιδήρου κόκκινο (E172), οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172), λεκιθίνη (παραγόμενη από σόγια), macrogol 3350, πολυβινυλική αλκοόλη (μερικώς υδρολυμένη), ταλκ και διοξείδιο του τιτανίου (E171) (βλ. επίσης την παράγραφο 'Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Stivarga').

Εμφάνιση του Stivarga και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Stivarga 40 mg είναι ανοικτού ροζ χρώματος και ωοειδούς σχήματος, που φέρουν την επισήμανση “BAYER” στη μία πλευρά και το “40” στην άλλη πλευρά.

Κάθε φιάλη περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Τα δισκία Stivarga 40 mg είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν μία φιάλη ή τρεις φιάλες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Διατηρείτε το ξηραντικό μέσο μέσα στη φιάλη. Το ξηραντικό μέσο είναι ένα υλικό που απορροφά την υγρασία το οποίο περιέχεται σε ένα μικρό δοχείο για να προστατεύει τα δισκία από την υγρασία.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Bayer AG
51368 Leverkusen
Γερμανία

Παραγωγός

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België / Belgique / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA): <http://www.ema.europa.eu>