

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Stivarga 40 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg regorafenib filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyagok

Minden 160 mg-os napi adag 2,427 mmol (vagy 55,8 mg) nátriumot tartalmaz (lásd 4.4 pont).

Minden 160 mg-os napi adag 1,68 mg (szójából származó) lecitint tartalmaz (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Ovális, 16 mm hosszú, 7 mm széles, világos rózsaszínű filmtabletta, az egyik oldalán „BAYER”, a másik oldalán „40” jelzéssel ellátva.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Stivarga olyan felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában, akik:

- áttétes colorectalis rákban (CRC) szenvednek, és akiket korábban már kezeltek a rendelkezésre álló terápiákkal, vagy nem alkalmasak a rendelkezésre álló terápiákra. Ezek közé tartozik a fluoropirimidin alapú kemoterápia, valamely anti-VEGF-terápia, illetve valamely anti-EGFR-terápia (lásd 5.1 pont),
- irresecabilis vagy áttétes gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST) szenvednek, és akik progressziót mutattak vagy intoleránsak bizonyultak az imatinibbel vagy szunitinibbel végzett korábbi kezelésre
- hepatocellularis carcinómában (HCC) szenvednek, és akiket korábban már kezeltek szorafenibbel.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A Stivarga-t a daganatellenes terápia alkalmazásában jártas orvosok írhatják fel.

#### Adagolás

A regorafenib javasolt adagja 160 mg (4 db 40 mg-os tablettá), naponta egyszer bevéve 3 hétig, majd ezután 1 hét terápiamentesség következik. Ez a 4 hetes időszak egy kezelési ciklusnak minősül.

Ha egy adag kimarad, akkor a kimaradt adagot ugyanazon a napon kell bevenni, amint a betegnek eszébe jut. Az elmulasztott adag pótlására a beteg nem vehet be két adagot ugyanazon a napon. A regorafenib bevitelét követő hányás esetén a beteg ne vegyen be további tablettákat.

A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg terápiás előnyt észlelnek, illetve amíg nem alakul ki elfogadhatatlan toxicitás (lásd 4.4 pont).

Azokat a betegeket, akik 2-es vagy annál magasabb teljesítménystátusszal rendelkeztek (performance status, PS), kizárták a klinikai vizsgálatokból. Korlátozott adat áll rendelkezésre a PS  $\geq 2$  értékkel rendelkező betegek esetében.

#### *Az adagolás módosítása*

Az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján szükségessé válhat a kezelés megszakítása és/vagy az adag csökkentése. Az adagmódosítást 40 mg-os (egy tabletta) lépésekben kell végrehajtani. A legalacsonyabb ajánlott napi adag 80 mg. A maximális napi adag 160 mg.

A kéz-láb bőrreakciókkal (hand-foot skin reaction – HFSR) / palmo-plantaris erythrodysesthesia szindrómával kapcsolatos javasolt dózismódosítás és egyéb intézkedések vonatkozásában lásd az 1. táblázatot.

#### **1. táblázat: Ajánlott dózismódosítások és egyéb intézkedések HFSR esetén**

<b>A bőrtoxicitás súlyossági foka</b>	<b>Előfordulások</b>	<b>Ajánlott dózismódosítás és egyéb intézkedések</b>
1. fokú	Bármikor	Tartsa fenn a dózisszintet, és alkalmazzon azonnal szupportív kezelést a tünetek enyhítésére.
2. fokú	1. előfordulás	Csökkentse az adagot 40 mg-mal (egy tabletta), és alkalmazzon azonnal szupportív kezelést. Ha a dóziscsökkentés ellenére nincs javulás, akkor legalább 7 napig szakítsa meg a kezelést, amíg a toxicitás 0-1-es fokú nem lesz. Az orvos megítélése alapján az adag ismételt emelése megengedett.
	7 napon belül nincs javulás, vagy 2. előfordulás	Szakítsa meg a kezelést, amíg a toxicitás 0-1. fokúra nem enyhül. A kezelés újratekintésekor az adagot 40 mg-mal (egy tabletta) csökkentse. Az orvos megítélése alapján az adag ismételt emelése megengedett.
	3. előfordulás	Szakítsa meg a kezelést, amíg a toxicitás 0-1. fokúra nem enyhül. A kezelés újratekintésekor az adagot 40 mg-mal (egy tabletta) csökkentse. Az orvos megítélése alapján az adag ismételt emelése megengedett.
	4. előfordulás	Végleg hagyja abba a Stivarga-kezelést.
3. fokú	1. előfordulás	Azonnal alkalmazzon szupportív kezelést. Legalább 7 napig szakítsa meg a kezelést, amíg a toxicitás 0-1. fokúra nem enyhül. A kezelés újratekintésekor az adagot 40 mg-mal (egy tabletta) csökkentse. Az orvos megítélése alapján az adag ismételt emelése megengedett.
	2. előfordulás	Azonnal alkalmazzon szupportív kezelést. Legalább 7 napig szakítsa meg a kezelést, amíg a toxicitás 0-1. fokúra nem enyhül. A kezelés újratekintésekor az adagot 40 mg-mal (egy tabletta) csökkentse.
	3. előfordulás	Véglegesen hagyja abba a Stivarga-kezelést.

A Stivarga-kezeléssel vélhetően összefüggésbe hozható romló májfunkciós vizsgálati eredmények esetén ajánlott intézkedéseket és dózismódosításokat lásd a 2. táblázatban (lásd még 4.4 pont).

**2. táblázat: A gyógyszerrel összefüggő kóros májfunkciós vizsgálati eredmények esetén javasolt intézkedések és dózismódosítások**

Az ALT és/vagy AST szintjének emelkedése	Előfordulás	Ajánlott intézkedések és dózismódosítások
a normálérték felső határának (upper limit of normal, ULN) ≤5-szöröse (maximum 2. fokú)	Bármelyik előfordulás	Folytassa a Stivarga-kezelést. Hetente ellenőrizze a májfunkciót mindaddig, amíg a transzamináz-szint vissza nem tér az ULN <3-szorosára (1. fok) vagy a kiindulási szintre.
> ULN 5-szöröse, de ≤ ULN 20-szorosa (3. fokú)	1. előfordulás	Szakítsa meg a Stivarga-kezelést. Hetente ellenőrizze a transzamináz-szinteket, amíg azok vissza nem térnek az ULN <3-szorosára vagy a kiindulási szintre. Kezdje újra: Amennyiben a potenciális előnyök meghaladják a hepatotoxicitás kockázatát, kezdje újra a Stivarga-kezelést, csökkentse az adagot 40 mg-mal (egy tablettával), és legalább 4 héten keresztül hetente ellenőrizze a májfunkciót.
	Kiújulás	Véglegesen hagyja abba a Stivarga-kezelést.
> ULN 20-szorosa (4. fokú)	Bármelyik előfordulás	Véglegesen hagyja abba a Stivarga-kezelést.
> ULN 3-szorosa (2. fokú vagy súlyosabb), amely egyidejűleg a bilirubinszint > ULN 2-szeresével jár	Bármelyik előfordulás	Véglegesen hagyja abba a Stivarga-kezelést. Hetente ellenőrizze a májfunkciót mindaddig, amíg az állapot nem rendeződik, vagy az eredmények vissza nem térnek a kiindulási értékre. <u>Kivétel:</u> azokat a Gilbert-szindrómás betegeket, akiknél megemelkedik a transzaminázok szintje, az ALT- és/vagy AST-szintemelkedésnek megfelelő, fent körvonalazott ajánlások szerint kell kezelni.

**Májkárosodás**

A regorafenib elsősorban a májon keresztül választódik ki.

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek releváns különbséget az expozíció, a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében az enyhe fokú (Child-Pugh A) májkárosodásban szenvedő, illetve a normális májfunkciójú betegek között. Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség az adag módosítására. Mivel korlátozott adat áll rendelkezésre a közepes fokú (Child-Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegek esetében, így nem adható adagolási javaslat. Ezeknél a betegeknél az átfogó biztonságosság gondos ellenőrzése javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A Stivarga alkalmazása nem javasolt súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegek esetében, mert a Stivarga-t ebben a betegcsoportban nem vizsgálták.

**Vesekárosodás**

Elérhető klinikai adatok az mutatják, hogy a regorafenib és metabolitjainak, az M-2 és M-5 expozíciója hasonló az enyhe, közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél, összehasonlítva a normál vesefunkciójú betegekkel. Enyhe, közepes vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adag módosítása (lásd még 5.2 pont).

**Idős betegek**

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek releváns különbséget az expozíció, a biztonságosság és a hatásosság tekintetében idős (65 éves és idősebb), illetve fiatalabb betegek között (lásd még 5.2 pont).

### *Nem*

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek releváns különbséget az expozíció, a biztonságosság és hatásosság tekintetében férfiak és nők között. A nem alapján nem szükséges az adag módosítása (lásd még 5.2 pont).

### *Etnikai különbségek*

A klinikai vizsgálatok során nem észleltek releváns különbséget az expozíció és a hatásosság tekintetében a különböző etnikai csoportok között. A Stivarga-val kezelt ázsiai (elsősorban japán) betegek körében a kéz-láb bőrreakciót (hand-foot skin reaction – HFSR)/palmo-plantaris erythrodysesthesia szindrómát, a májfunkciós próbák súlyos eltéréseit és a májműködési zavar magasabb előfordulását észlelték, mint a fehér bőrűeknél. A klinikai vizsgálatok során Stivarga-val kezelt ázsiai betegek elsősorban kelet-ázsiaiak voltak (~90%). Fekete bőrű betegek populációjában a regorafenibbel kapcsolatban csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Az etnikai hovatartozás alapján nem szükséges az adag módosítása (lásd 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

A Stivarga-nak gyermekeknél áttétes colorectalis rák javallata esetén nincs releváns alkalmazása. A regorafenib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb betegeknél, a gastrointestinalis stromalis tumorok (GIST) javallata esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Stivarga-nak gyermekeknél és serdülőknél hepatocellularis carcinoma javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Stivarga-t minden nap ugyanabban az időben kell bevenni. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni kevesebb, mint 30% zsírtartalmú, könnyű étkezést követően. Egy példa a könnyű (zsírszegény) étkezésre: 1 adag müzli (kb. 30 g), 1 pohár sovány tej, 1 szelet pirítós dzsemmel, 1 pohár almalé és 1 csésze kávé vagy tea (520 kalória, 2 g zsír).

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Hepaticus hatások

A Stivarga-val kezelt betegeknél gyakran a májfunkciós vizsgálat (alanin-aminotranszferáz (ALT), aszpartát-aminotranszferáz (AST) és bilirubin) eredményeinek eltéréseit figyeltek meg. A betegek egy kis hányadánál a májfunkciós vizsgálati eredmények komoly eltéréseiről (3-as és 4-es fokú) és a hepaticus dysfunctio klinikai manifesztációjáról (beleérve halálos kimenetelűeket is) számoltak be (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatok során a Stivarga-val kezelt ázsiai (elsősorban japán) betegek körében a májfunkciós próbák súlyos eltéréseit és májműködési zavart magasabb előfordulási gyakorisággal észlelték, mint a fehér bőrűeknél (lásd 4.2 pont).

A Stivarga-kezelés megkezdése előtt javasolt májfunkciós vizsgálatokat (ALT, AST és bilirubin) végezni, amit a kezelés első két hónapjában szorosan (legalább kéthetente) ellenőrizni kell. Ezután legalább havonta, illetve ahogy klinikailag indokolt, időszakos ellenőrzést kell folytatni.

A regorafenib az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 egyik inhibitora (lásd 4.5 pont). Gilbert-szindrómában szenvedő betegeknél enyhe, indirekt (nem konjugált) hyperbilirubinaemia fordulhat elő.

Azon betegek esetében, akiknél a májfunkciós próbák a Stivarga-kezeléssel vélhetően összefüggő romlását észlelik (azaz nincs egyéb egyértelmű ok, úgymint posthepaticus cholestasis vagy a betegség progressziója), az adag módosítására és az ellenőrzésre vonatkozó, 2. táblázatban található tanácsokat kell követni (lásd 4.2 pont).

A regorafenib főként a májon keresztül ürül.

Az átfogó biztonságosság gondos ellenőrzése javasolt enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd még a 4.2 és 5.2 pont). A Stivarga alkalmazása nem javasolt súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő betegeknél, mivel a Stivarga-t ebben a betegcsoportban nem vizsgálták és ezeknél a betegeknél az expozíció magasabb lehet.

#### Fertőzések

A Stivarga a fertőzések megnövekedett incidenciájával járt, melyek közül némely halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont).

Súlyosbodó fertőzések esetén a Stivarga-kezelés felfüggesztését fontolóra kell venni.

#### Vérzés

A Stivarga a vérzéses események megnövekedett incidenciájával járt, melyek közül némelyik halálos volt (lásd 4.8 pont). A vérképet és az alvadási paramétereket ellenőrizni kell olyan betegek esetében, akiknek vérzésre hajlamosító állapotuk van, valamint azoknál, akik antikoaguláns (pl. warfarin és fenpropakumon) vagy egyidejűleg olyan egyéb gyógyszereket szednek, amelyek növelik a vérzés kockázatát. A Stivarga-kezelés elkezdése előtt standard ellátásként el kell végezni a májcirrhosisban szenvedő betegek nyelőső varixok irányában történő szűrését és szükség esetén kezelését. A sürgős orvosi beavatkozást megkövetelő súlyosságú vérzés esetén megfontolandó a Stivarga-kezelés végleges megszakítása.

#### Gastrointestinalis perforatio és fistula

A Stivarga-val kezelt betegeknél gastrointestinalis perforációk (a halálos kimenetelűeket is beleértve) és fistulák kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ezek az események intraabdominalis malignomában szenvedő betegeknél a betegség ismert szövődményei közé tartoznak. Javasolt a Stivarga-kezelés megszakítása azoknál a betegeknél, akiknél gastrointestinalis perforatio vagy fistula alakul ki.

#### Myocardialis ischaemia és infarctus

A Stivarga a myocardialis ischaemia és infarctus megnövekedett incidenciájával járt (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket, akiknél instabil angina pectoris vagy újonnan (a Stivarga-terápia kezdetétől számított 3 hónapon belül) kialakult angina, a közelmúltban (a Stivarga-terápia kezdetétől számított 6 hónapon belül) lezajlott myocardialis infarctus vagy NYHA (New York Heart Association) II. vagy annál súlyosabb stádiumú szívelégtelenség állt fenn, kizárták a klinikai vizsgálatokból.

Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében ischaemiás szívbetegség szerepel, ellenőrizni kell a myocardialis ischaemia okozta panaszokat és klinikai tüneteket. Azoknál a betegeknél, akiknél myocardialis ischaemia és/vagy infarctus alakul ki, az állapot rendeződéséig a Stivarga-kezelés felfüggesztése javasolt. Az adott beteggel kapcsolatos potenciális előnyök és kockázatok gondos mérlegelése alapján kell meghozni a Stivarga-kezelés újrakezdésével kapcsolatos döntést. Amennyiben az állapot nem rendeződik, a Stivarga-kezelést véglegesen meg kell szakítani.

### Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

A Stivarga-kezeléssel kapcsolatban posterior reverzibilis encephalopathia szindrómáról (PRES) számoltak be (lásd 4.8 pont). A PRES okozta panaszok és tünetek közé tartoznak a görcsrohamok, fejfájás, megváltozott pszichés státusz, látászavar vagy kérgi vakság, amelyhez hypertonia is társulhat. A PRES diagnózisának megerősítéséhez agyi képalkotó vizsgálat szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél PRES alakul ki, javasolt a Stivarga-kezelés megszakítása, továbbá a hypertonia kontrollálása, valamint az egyéb társuló tünetek szupportív kezelése.

### Artériás hypertonia

A Stivarga az artériás hypertonia megnövekedett incidenciájával járt (lásd 4.8 pont). A Stivarga-kezelés megkezdése előtt a vérnyomást be kell állítani. Javasolt a vérnyomás ellenőrzése, valamint a hypertonia hagyományos orvosi gyakorlat szerint történő kezelése. A megfelelő orvosi kezelés ellenére is súlyos vagy perzisztáló hypertoniás esetekben az orvos megítélése szerint a kezelést átmenetileg fel kell függeszteni és/vagy az adagját csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). Hypertoniás krízis esetén a Stivarga szedését abba kell hagyni.

### Sebgyógyulási szövődmények

Mivel az antiangiogén tulajdonságokkal rendelkező gyógyszerek szupprimálhatják vagy zavarhatják a sebgyógyulást, ezért nagy sebészeti beavatkozásokon áteső betegeknél, elővigyázatossági okokból, a Stivarga-kezelés ideiglenes felfüggesztése javasolt. Nagy sebészeti beavatkozást követően annak klinikai megítélése alapján kell meghozni a Stivarga-val történő kezelés folytatásával kapcsolatos döntést, hogy megfelelő-e a sebgyógyulás.

### Dermatológiai toxicitás

A kéz-láb bőrreakció (HFSR) vagy palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma és a kiütés tartoznak a Stivarga-kezelés leggyakrabban észlelt dermatológiai mellékhatásai közé (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatok során a Stivarga-val kezelt ázsiai (elsősorban japán) betegek körében a HFSR-t magasabb előfordulási gyakorisággal észlelték, mint a fehér bőrűeknél (lásd 4.2 pont). A talp és a tenyér nyomási károsodásának elkerülése érdekében a HFSR megelőzésével kapcsolatos intézkedések közé tartozik a bőrkeményedések ellátása, valamint cipőbetétek és kesztyű használata. A tünetek enyhítése érdekében a HFSR kezelése magában foglalhatja keratolyticus kenőcsök (pl. urea, szalicilsav vagy alfa-hidroxisav alapú krémek, csak az érintett területen, mértékletesen alkalmazva) és hidratáló krémek (szabadon történő) használatát. Megfontolandó a Stivarga adagjának csökkentése és/vagy a kezelés ideiglenes felfüggesztése, valamint súlyos, perzisztáló esetekben a kezelés végleges megszakítása is (lásd 4.2 pont).

### Biokémiai és metabolikus laboratóriumi eltérések

A Stivarga-kezelést összefüggésbe hozták az elektrolitzavarok (beleértve a hypophosphataemiát, hypocalcaemiát, hyponatraemiát és hypokalaemiát) és a metabolikus zavarok (beleértve a thyreoidea stimuláló hormon, a lipáz és az amiláz szintjének emelkedését) megnövekedett incidenciájával. Ezek a rendellenességek többnyire enyhék vagy közepesen súlyosak, nem járnak klinikai manifesztálódással, továbbá általában nem teszik szükségessé az adagolás felfüggesztését vagy az adag csökkentését. A Stivarga-kezelés alatt javasolt a biokémiai és metabolikus paraméterek ellenőrzése, valamint szükség esetén a hagyományos klinikai gyakorlatnak megfelelő, helyettesítő kezelés alkalmazása. Jelentős perzisztáló vagy visszatérő rendellenességek esetén a Stivarga adagolásának felfüggesztése, az adag csökkentése vagy a kezelés végleges megszakítása is megfontolandó (lásd 4.2 pont).

### Fontos információ az egyes összetevőkről

Ez a gyógyszer 55,8 mg nátriumot tartalmaz per napi adag (160 mg), ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 3%-ának felnőtteknél. A készítmény 1,68 mg per napi adag (160 mg) (szójából származó) lecitint tartalmaz.

### Betegség specifikus óvintézkedések - Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A pivotális, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatban a betegek a terápiát megelőzően szorafenib-kezelésben részesültek.

Nem áll rendelkezésre elegendő adat azokról a betegekről, akik a szorafenib terápiát szorafenibbel kapcsolatos toxicitás miatt hagyták abba, vagy csak alacsony dóziszú (napi kevesebb mint 400 mg naponta) szorafenibet toleráltak. A Stivarga tolerálhatóságát ezeknél a betegeknél nem állapították meg.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

##### A CYP3A4 és az UGT1A9 inhibitorai / a CYP3A4 induktorai

*In vitro* adatok azt mutatják, hogy a regorafenibet a citokróm CYP3A4 és az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz UGT1A9 metabolizálja.

Az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazol (400 mg, 18 napon keresztül) alkalmazása egyetlen adag regorafenibbel (160 mg az 5. napon) a regorafenib átlagos expozíciójának (AUC) mintegy 33%-os növekedését, valamint az M-2 (N-oxid) és M-5 (N-oxid és N-dezmetil) aktív metabolit-expozíció hozzávetőlegesen 90%-os csökkenését eredményezte. Az erős CYP3A4-inhibitor aktivitással rendelkező készítmények (pl. klaritromicin, grépfrútlé, itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, telitromicin és vorikonazol) egyidejű alkalmazása kerülendő, mivel ezeknek a regorafenib és metabolitjai egyensúlyi expozíciójára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Erős UGT1A9 inhibitorok (pl. mefenaminsav, diflunizal és nifluminsav) együttes alkalmazása a regorafenib terápia alatt kerülendő, mivel ezeknek a regorafenib és metabolitjai egyensúlyi expozíciójára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Az erős CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg, 9 napon keresztül) alkalmazása egyetlen dózis regorafenibbel (160 mg, a 7. napon) a regorafenib AUC-jének mintegy 50%-os csökkenését, továbbá az M-5 aktív metabolit-expozíció 3-4-szeres emelkedését eredményezte, de az M-2 metabolit-expozícióban nem történt változás. Az egyéb erős CYP3A4-induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál és lyukaslevelű orbáncfű) szintén fokozhatják a regorafenib metabolizmusát. A CYP3A4 erős induktorainak alkalmazása kerülendő, illetve megfontolandó olyan egyéb, egyidejű gyógyszer alkalmazása, amely csak minimális mértékben indukálja a CYP3A4-et, vagy egyáltalán nem rendelkezik ilyen hatással.

##### UGT1A1- és UGT1A9-szubsztrátok

Az *in vitro* adatok azt jelzik, hogy *in vivo*, dinamikus egyensúlyi állapotban elért koncentráció-értékek mellett a regorafenib, továbbá az M-2 aktív metabolitjai gátolják az UGT1A1 és UGT1A9 által mediált glükuronidációt, míg az M-5 metabolitok csak az UGT1A1-t gátolják. Az irinotekán alkalmazása 5 nappal a regorafenib beadását követően, az SN-38 (az UGT1A1 szubsztrátjaként viselkedő aktív irinotekán-metabolit) AUC-jének mintegy 44%-os emelkedését eredményezte. Ezen felül megfigyelték az irinotekán AUC-jének mintegy 28%-os emelkedését is. Ez azt jelzi, hogy a regorafenib egyidejű alkalmazása növelheti az UGT1A1- és UGT1A9-szubsztrátok szisztémás expozícióját.

Emlőrák rezisztencia protein (Breast cancer resistance protein – BCRP) és P-glikoprotein-szubsztrátok  
Regorafenib alkalmazását (160 mg 14 napon át) követő egyszeri adag rozuvasztatin (5 mg) - egy BCRP-szubsztrát - alkalmazása, a rozuvasztatin átlagos expozíciójának (AUC) 3,8-szoros, a  $C_{max}$  érték 4,6-szoros emelkedését eredményezte.

Ez azt jelzi, hogy a regorafenib egyidejű alkalmazása emelheti az egyéb BCRP- szubsztrátok (pl. metotrexát, fluvasztatin, atorvasztatin) plazmaszintjeit. Ezért javasolt a betegek szoros ellenőrzése a BCRP-szubsztrátok emelkedő expozíciójának jeleire és tüneteire.



Klinikai adatok azt jelzik, hogy a regorafenibnek nincs hatása a digoxin farmakokinetikájára, ezért P-glikoprotein-szubsztrátokkal - mint a digoxin - való együttes alkalmazása klinikailag jelentős gyógyszer-interakció nélkül lehetséges.

#### A P-glikoprotein és BCRP inhibitorai / a P-glikoprotein és BCRP induktorai

Az *in vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy az M-2 és M-5 aktív metabolitok a P-glikoprotein és a BCRP szubsztrátjai. A BCRP és a P-glikoprotein inhibitorai és induktorai interferálhatnak az M-2 és M-5 expozícióval. E felfedezések klinikai jelentősége nem ismert (lásd még 5.2 pont).

#### CYP-izomformák szelektív szubsztrátjai

*In vitro* adatok azt jelzik, hogy *in vivo*, dinamikus egyensúlyi állapot mellett elért koncentrációértékek esetén (plazma csúskoncentráció: 8,1  $\mu\text{mol/l}$ ), a regorafenib a CYP2C8 ( $K_i$ -érték: 0,6  $\mu\text{mol/l}$ ), a CYP2C9 ( $K_i$ -érték: 4,7  $\mu\text{mol}$ ), a CYP2B6 ( $K_i$ -érték: 5,2  $\mu\text{mol/l}$ ) citokróm enzimek kompetitív inhibitora. A CYP3A4 ( $K_i$ -érték: 11,1  $\mu\text{mol/l}$ ) és a CYP2C19 ( $K_i$ -érték: 16,4  $\mu\text{mol/l}$ ) enzimekkel szembeni *in vitro* gátlópotenciál kevésbé volt kifejezett.

Egy klinikai próba szubsztrátos vizsgálat keretében értékelték a 14 napon keresztül adagolt 160 mg regorafenibnek a CYP2C8 (rozigitazon), a CYP2C9 (S-warfarin), a CYP2C19 (omeprazol) és a CYP3A4 (midazolám) próba szubsztrátok farmakokinetikájára gyakorolt hatását.

A farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy a regorafenib klinikailag jelentős gyógyszerkölesönhatás nélkül adható együtt a CYP2C8-, CYP2C9-, CYP3A4- és CYP2C19-szubsztrátokkal (lásd még 4.4 pont).

#### Antibiotikumok

A koncentráció-idő profil azt jelzi, hogy a regorafenib és metabolitjai enterohepaticus körforgáson eshetnek át (lásd 5.2 pont). Neomicinnel történő együttes alkalmazása – ami egy rosszul felszívódó, a gastrointestinalis mikroflóra eradikálására alkalmazott antimikrobás szer (és amely megzavarhatja a regorafenib enterohepaticus körforgását) – nincs hatással a regorafenib-expozícióra, de körülbelül 80%-os csökkenés volt tapasztalható az M-2 és az M-5 aktív metabolitok expozíciójában, melyek *in vitro* és *in vivo* hasonló farmakológia aktivitást mutatnak, mint a regorafenib.

Ennek a neomicin interakciónak a klinikai jelentősége nem ismert, de a regorafenib csökkent hatásosságát eredményezheti.

Egyéb antibiotikumok farmakokinetikai interakcióit nem vizsgálták.

#### Epesó elválasztó szerek

A regorafenib, az M-2 és az M-5 valószínűleg részt vesznek enterohepaticus körforgásban (lásd 5.2 pont). Epesó elválasztó szerek, mint amilyen a kolesztiramin és kolesztagél a regorafenibvel oldhatatlan komplexek kialakítása révén léphetnek kölcsönhatásba, amelyeknek hatása lehet a felszívódásra (vagy reabszorpcióra), így csökkenthetik az expozíciót. Ezen lehetséges kölcsönhatások klinikai jelentősége nem ismert, de a regorafenib csökkent hatásosságát eredményezhetik.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy a regorafenib magzati károsodást okozhat. A fogamzóképes nőknek és férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, valamint a terápia befejezését követő 8 hétig.

#### Terhesség

A regorafenib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

A hatásmechanizmus alapján a terhesség ideje alatt alkalmazott regorafenib feltételezhetően magzati ártalmat okoz. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Stivarga-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni, hacsak nem egyértelműen szükséges, és ebben az esetben is csak az anyával kapcsolatos előnyök és a magzattal kapcsolatos kockázatok gondos mérlegelését követően alkalmazható.

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy a regorafenib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Patkányoknál a regorafenib vagy metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A regorafenib károsíthatja a csecsemő növekedését és fejlődését (lásd 5.3 pont).

A Stivarga alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

#### Termékenység

A Stivarga humán termékenységre kifejtett hatásaival kapcsolatban nincsenek adatok. Az állatkísérletes eredmények azt jelzik, hogy a regorafenib csökkentheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem végeztek vizsgálatokat a Stivarga gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásaival kapcsolatban. Ha a betegek a Stivarga-kezelés alatt olyan tüneteket észlelnek, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakciókészségüket, akkor a hatás elmúlásáig nem ajánlott gépjárművet vezetni vagy gépeket kezelni.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A Stivarga átfogó biztonságossági profilja a klinikai vizsgálatokban részt vevő több mint 4800 kezelt beteg adatain alapul. Ezekbe olyan placebo-kontrollos, III. fázisú adatok is beletartoznak, amelyek 636 áttétes colorectalis rákban (CRC), 132, gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST), és 374 hepatocellularis carcinómában (HCC) szenvedő betegtől származnak.

A regorafenib biztonságossági profilja ezekben a vizsgálatokban konzisztens volt egy fázis III B vizsgálat biztonságossági eredményeivel, melyet 2872, áttétes colorectalis rákban szenvedő beteggel végeztek, és akik betegsége a standard terápiák után rosszabbodott.

A Stivarga-t szedő betegeknél előforduló **legsúlyosabb** gyógyszer mellékhatások a súlyos májkárosodás, a vérzés, a gastrointestinalis perforatio és fertőzés voltak.

A Stivarga-t szedő betegeknél a **leggyakrabban** ( $\geq 30\%$ ) megfigyelt mellékhatások a fájdalom, a kéz-láb bőrreakció, asthenia/kimerültség, a hasmenés, a csökkent étvágy és táplálékbevitel, a hypertonia és a fertőzés voltak.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban a Stivarga-val kezelt betegekkel kapcsolatban jelentett mellékhatások a 3. táblázatban láthatók. Az osztályozásuk szervrendszerek szerint történt, az adott reakció, szinonimái és a vele összefüggő tünetek leírására pedig a legmegfelelőbb MedDRA kifejezés szerepel a táblázatban.

A mellékhatások az előfordulási gyakoriságuk szerint kerültek csoportosításra. A gyakorisági csoportokat az alábbi megállapodás szerint határoztuk meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); és ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

**3. táblázat: Stivarga-val kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások**

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés*			
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)				Keratoacanthoma/laphámsejtes bőrrák
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Thrombocytopenia a Anaemia	Leukopenia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenységi reakció	
Endokrin betegségek és tünetek		Hypothyreosis		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy és táplálékbevitel	Hypokalaemia, hypophosphataemia, hypocalcaemia, hyponatraemia, hypomagnesaemia, hyperuricaemia Dehydratio		
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás Tremor Perifériás neuropathia		Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Myocardialis infarctus, myocardialis ischaemia	
Érbetegségek és tünetek	Vérzés*, hypertonia		Hypertoniás krízis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Dysphonia			

Szervrendszer (MedDRA)	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, stomatitis, hányás, émelygés	Ízérzékelési zavar, szájszárazság, gastrooesophagealis reflux, gastroenteritis	Gastrointestinalis perforatio*, gastrointestinalis fistula Pancreatitis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hyperbilirubi-naemia Transzamináz-szint emelkedése		Súlyos májkárosodás*#	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kéz-láb bőrreakció**, kiütés,	Alopecia Száras bőr  hámló kiütés	Körömrendelle-nességek, erythema multiforme	Stevens-Johnson-szindróma Toxicus epidermalis necrolysis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök		
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Proteinuria		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Asthenia/ kimerültség, fájdalom, láz, nyálkahártya gyulladás			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg-csökkenés	Amilázszint emelkedése, lipázszint emelkedése Rendellenes INR (nemzetközi normalizált ráta-érték)		

\* beszámoltak halálesetéről

\*\* a MedDRA terminológia szerint palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma

# a nemzetközi DILI szakértői munkacsoport gyógyszer indukálta májkárosodási (drug-induced liver injury, DILI) kritériumai szerint

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

A legtöbb esetben a súlyos májkárosodás, májműködési zavar a terápia első 2 hónapjában kezdődött, és jellemzően hepatocellularis károsodási sémát mutatott a normálérték felső határának 20-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedéssel, illetve az ezt követő bilirubinszint-emelkedéssel. Klinikai vizsgálatokban a halálos kimenetelű súlyos májkárosodásnak magasabb incidenciája volt megfigyelhető Stivarga-val kezelt japán betegeknél (~1,5%), mint a nem japán betegeknél (<0,1%).

A placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat során a haemorrhagia teljes incidenciája a Stivarga-val kezelt betegek körében 18,2% volt és 9,5% a placebóval kezelt betegeknél. A legtöbb vérzéses esemény a Stivarga-val kezelt betegeknél enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. és 2. fokú: 15,2%), és

a leggyakrabban epistaxis formájában jelentkezett (6,1%). A Stivarga-val kezelt betegeknel előforduló végzetes kimenetel nem volt gyakori (0,7%), és cerebralis, légúti, gastrointestinalis valamint urogenitalis eseményeket foglalt magába.

A placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatban a Stivarga-val kezelt betegeknel gyakrabban észleltek fertőzést, mint a placebót szedőknél (összes súlyossági fok: 31,6% a 17,2%-hoz képest). A Stivarga-t szedő betegeknel a legtöbb fertőzés enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. és 2. fokú: 23,0%), és ide tartoztak a húgyúti fertőzések (5,7%), nasopharyngitis (4,0%), mucocutan és szisztémás gombafertőzések (3,3%), továbbá a pneumonia (2,6%). Fertőzéssel kapcsolatos halálos kimenetelt gyakrabban figyeltek meg Stivarga-val kezelt betegeknel (1,0%), mint a placebót szedőknél (0,3%), és elsősorban légúti események voltak.

A placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során a kéz-láb bőrreakció teljes incidenciája a Stivarga-val kezelt betegek körében magasabb volt, összehasonlítva a placebóval kezelt betegeknel (minden fokozat: 51,4% a 6,5%-kal szemben CRC-ben, 66,7% a 15,2%-kal szemben GIST-ben és 51,6% a 7,3%-kal szemben HCC-ben). A legtöbb kéz-láb bőrreakciós eset a Stivarga-val kezelt betegeknel a kezelés első ciklusa során jelentkezett, és enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. és 2. fokú: 34,3% a CRC-ben, 44,7% a GIST-ben és 39,3% a HCC-ben). A 3. fokú kéz-láb bőrreakció incidenciája 17,1% (CRC), 22,0% (GIST) és 12,3% (HCC) volt. A kéz-láb bőrreakció teljes incidenciája (74,8% CRC-ben, 88,2% GIST-ben és 67,1% HCC-ben) magasabb volt a Stivarga-kezelésben részesülő ázsiai betegek körében, mint más etnikumnál. A 3. fokú kéz-láb bőrreakció incidenciája ázsiai betegeknel 20,5% (CRC), 23,5% (GIST) és 13,5% (HCC) volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során a hipertonia teljes incidenciája magasabb volt a Stivarga-val kezelt betegek körében, mint a placebót kapó betegeknel (29,6% a 7,5%-kal szemben CRC-ben, 60,6% a 25,8%-kal szemben GIST-ben és 31,0% a 6,2%-kal szemben HCC-ben). A legtöbb hypertoniás eset a Stivarga-kezelés első ciklusa során jelentkezett és enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. és 2. fokú: 20,9% a CRC-ben, 31,8% a GIST-ben és 15,8% a HCC-ben). A 3. fokú hipertonia incidenciája 8,7% (CRC), 28,0% (GIST) és 15,2% (HCC) volt. A GIST vizsgálat során egy esetben 4. fokú hypertoniáról számoltak be.

Az áttétes CRC-ben szenvedő betegekkel végzett, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat során a fellépő proteinuria teljes incidenciája 9,1% volt a Stivarga-val kezelt betegeknel, míg a placebót kapó betegeknel 1,9% volt. Ezeknek az eseteknek a jelentések szerint a Stivarga karon 35,6%-a, míg a placebo karon 54,5%-a nem gyógyult/nem javult.

Az összes klinikai vizsgálat során, szívbetegséggel kapcsolatos eseményekről (összes súlyossági fok) gyakrabban számoltak be (13,7% a 6,5%-kal szemben) a 75 éves vagy annál idősebb, Stivarga-val kezelt betegeknel (N = 410), míg a 75 évesnél fiatalabb, Stivarga-val kezelt betegeknel (N = 4108).

#### Laboratóriumi eltérések

A placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során észlelt, kezeléssel kapcsolatos laboratóriumi eltérések a 4. és 4.a táblázatban láthatók (lásd még 4.4 pont).

4. táblázat: Áttétes CRC-ben (CORRECT), GIST-ben (GIRD) és HCC-ben (RESORCE) szenvedő betegekkel végzett placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatok során jelentett, a kezeléssel kapcsolatos laboratóriumi eltérések

Laboratóriumi Paraméter (a vizsgált minták %-ában)	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESORCE)			
	Stivarga és BSC (n = 500)	Placebo és BSC (n = 253)	Stivarga és BSC (n = 500)	Placebo és BSC (n = 253)	Stivarga és BSC (n = 132)	Placebo és BSC (n = 66)	Stivarga és BSC (n = 132)	Placebo és BSC (n = 66)	Stivarga és BSC (n = 374)	Placebo és BSC (n = 193)	Stivarga és BSC (n = 374)	Placebo és BSC (n = 193)
	Súlyossági fok <sup>a</sup>				Súlyossági fok <sup>b</sup>				Súlyossági fok <sup>b</sup>			
	Összes súlyossági fok %		3./4. fok %		Összes súlyossági fok %		3./4. fok %		Összes súlyossági fok %		3./4. fok %	
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>												4,8
Csökkent hemoglobinszint	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	0
Thrombocytopenia	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	1,0
Neutropenia	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	11,7
Lymphopenia	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	
<b>Anyagcsere. És táplálkozási betegségek és tünetek</b>												
Hypocalcemia	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Hypokalemia	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Hypophosphatemia	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
<b>Máj- és epebetegségek illetve tünetek</b>												
Hyperbilirubinemia	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Emelkedett AST-szint	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Emelkedett ALT-szint	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>												
Proteinuria	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>												
Emelkedett INR-szint*	23,7	16,6	4,2	1,6	9,3	12,5	1,6	4,7	44,4	35,4	0,7	2,1
Emelkedett lipáz- szint	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Emelkedett amiláz-szint	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

<sup>a</sup> A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) 3.0. verziója

<sup>b</sup> A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) 4.0. verziója

\* Nemzetközi normalizált ráta

BSC = Legjobb szupportív kezelés (BSC)

Az elsősorban (~80%) fehér bőrű betegekkel végzett, globális, III. fázisú CRC vizsgálattal (CORRECT) összehasonlítva, a főleg (>90%) kelet-ázsiai betegekkel végzett, ázsiai, III. fázisú CRC (CONCUR) vizsgálat, Stivarga-val kezelt betegeinél magasabb előfordulási gyakorisággal észlelték a májenzimszintek emelkedését.

**4.a táblázat: Áttétes CRC-ben szenvedő, ázsiai betegekkel végzett, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatban (CONCUR) jelentett, a kezeléssel kapcsolatos májenzimeltérések**

Laboratóriumi paraméter, (a vizsgált minták %-os arányában kifejezve)	Stivarga és legjobb szupportív kezelés (BSC) <sup>§</sup> (N = 136)			Placebo és legjobb szupportív kezelés (BSC) <sup>§</sup> (N = 68)		
	Összes súlyossági fok*	3. fokú*	4. fokú*	Összes súlyossági fok*	3. fokú*	4. fokú*
Emelkedett bilirubinszint	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Emelkedett AST-szint	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Emelkedett ALT-szint	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

<sup>§</sup> Legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care - BSC)

\* A nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), 4.0 verzió

A placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat során, a pajzsmirigy-serkentő hormon (TSH) vizsgálatai összességében a normálérték felső határát meghaladó, kiindulást követő emelkedést mutattak a Stivarga-val kezelt betegek 34,6%-ánál és a placebót kapott betegek 17,2%-ánál. A normálérték felső határának négyszeresét meghaladó, kiindulást követő TSH szintről számoltak be a Stivarga-val kezelt betegek 6,5%-ánál, míg a placebót kapott betegek 1,3%-ánál. A kiindulást követően a normálérték alsó határánál alacsonyabb szabad trijód-tironin (FT3) koncentrációról számoltak be a Stivarga-val kezelt betegek 29,2%-ánál, míg a placebót kapott betegek 20,4%-ánál. A kiindulást követően a normálérték alsó határánál alacsonyabb szabad tiroxin (FT4) koncentrációról számoltak be a Stivarga-val kezelt betegek 8,1%-ánál és a placebót kapott betegek 5,6%-ánál. Összességében a Stivarga-val kezelt betegek körülbelül 4,6%-ánál alakult olyan hypothyreosis, ami hormonpótló terápiát tett szükségessé.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túlادagolás**

A klinikai szempontból vizsgált legnagyobb Stivarga adag napi 220 mg volt. Ennél az adagnál leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a dermatológiai események, a dysphonia, a hasmenés, a nyálkahártya-gyulladás, a szájszárazság, a csökkent étvágy, a hypertonia és a kimerültség voltak.

A Stivarga túlادagolásának nincs specifikus ellenszere. Túlادagolás gyanúja esetén a Stivarga-kezelést azonnal le kell állítani, és egészségügyi szakember által indított szupportív kezelést kell alkalmazni, továbbá a beteget a klinikai állapot stabilizálódásáig meg kell figyelni.

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitor;

ATC kód: L01XE21

#### Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A regorafenib egy orális daganat-inaktiváló gyógyszer, amely erőteljesen gátol több protein-kinázt, ideértve a tumor angiogenezisben (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenezisben (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>), metasztázis képzésben (VEGFR3, PDGFR, FGFR) és tumor immunitásban (CSF1R) résztvevő kinázokat is. A regorafenib különösen a mutálódott KIT-et gátolja - ami egy jelentős onkogén hajtóerő a gastrointestinalis stromalis tumoroknál -, és ezáltal gátolja a daganatsejtek proliferációját. A preklinikai vizsgálatok során a regorafenib az antiangiogén és az antiproliferatív tulajdonságai révén erős daganatellenes hatást mutatott a daganatmodellek széles skáláján, beleértve a colorectalis gastrointestinalis stromalis és hepatocellularis daganatmodelleket is. Ezenfelül csökkentette a tumorokkal összefüggésbe hozható makrofágok számát is, és *in vivo* körülmények között a regorafenib áttétképződést gátló hatást is mutatott. A regorafenibbel összehasonlítva, annak fő (M-2 és M-5) humán metabolitjai *in vitro* és *in vivo* modellekben hasonló hatásosságot mutattak.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Áttétes colorectalis rák (CRC)*

A Stivarga klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatban (CORRECT) értékelték, olyan áttétes colorectalis rákban szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége a hagyományos kezelés sikertelensége után progrediált.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS), az objektív daganat-válaszarány (Objective Tumour Response Rate, ORR) és a betegségkontroll-ráta (Disease Control Rate, DCR) voltak.

Összesen 760 beteget randomizáltak 2:1 arányban. A betegek (N = 505) napi egyszer, szájon át 160 mg regorafenibet kaptak (4 tablettát Stivarga, tablettánként 40 mg regorafenib) legjobb szupportív kezeléssel együtt (best supportive care, BSC), vagy a megfelelő placebót és legjobb szupportív kezelést kapták (N = 255) 3 héten keresztül, amelyet 1 hétig tartó terápiamentesség követett. A regorafenib átlagos napi adagja 147 mg volt.

A betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták a kezelést. Előre eltervezett időközi elemzés történt a hatásosság vonatkozásában akkor, amikor az elhalálozások száma elérte a 432-t. A vizsgálati kódokat feltörték, amikor a teljes túléléssel kapcsolatos tervezett időközi elemzés átlépte az előre meghatározott hatásossági határértéket.

A 760 randomizált beteg átlag életkora 61 év volt, 61%-uk férfi, 78%-uk fehér volt, továbbá az összes beteg ECOG szerinti teljesítménystátusza (Performance Status, PS) a kiinduláskor 0 vagy 1 volt. A Stivarga-kezelés alatt PS $\geq$ 2-t jelentettek a betegek 11,4%-nál. A kezelés időtartamának középpértéke és a napi adag, hasonlóképpen a dózismódosítás és dóziscsökkentés mértéke hasonló volt a placebót kapó, PS $\geq$ 2 betegek esetében (8,3%). A PS $\geq$ 2 betegek többségénél a betegség előrehaladása miatt hagyták abba a terápiát. A betegség elsődleges helye a colon (65%), a rectum (29%) vagy mindkettő (6%) volt. KRAS mutációról a vizsgálatba történő belépéskor a betegek 57%-ánál számoltak be.

A betegek többsége (52%) 3 vagy kevesebb korábbi kezelést kapott áttétes betegségére. A kezeléseket közé tartozott a fluoropirimidin alapú kemoterápia, az anti-VEGF-terápia, és vad típusú KRAS esetén az anti-EGFR-terápia.

A legjobb szupportív kezelés (BSC) mellett alkalmazott Stivarga szignifikánsan hosszabb túlélést eredményezett a legjobb szupportív kezelés mellett alkalmazott placebohoz képest. Az ezzel kapcsolatos rétegzett log rang-próbából származó 0,005178 p-értékkel, relatív házard 0,744 [95% CI: 0,636, 0,942], míg a medián teljes túlélés 6,4 hónap volt az 5,0 hónappal szemben (lásd az 5. táblázatot és az 1. ábrát).



A progressziómentes túlélés szignifikánsan hosszabb volt a Stivarga-t és legjobb szupportív kezelést kapott betegek körében (relatív hazard: 0,494,  $p < 0,000001$ , lásd az 5. táblázatot).

A válaszarány (teljes válasz vagy részleges válasz) a Stivarga-val kezelt betegeknél 1%, a placebóval kezelt betegeknél pedig 0,4% volt ( $p = 0,188432$ ; 1 oldalas). A betegségkontroll-ráta (teljes válasz vagy részleges válasz vagy stabil betegség) szignifikánsan magasabb volt a Stivarga-val kezelt betegeknél (41,0% vs. 14,9%,  $p < 0,000001$ ; 1 oldalas).

**5. táblázat: A CORRECT vizsgálat hatásossági eredményei**

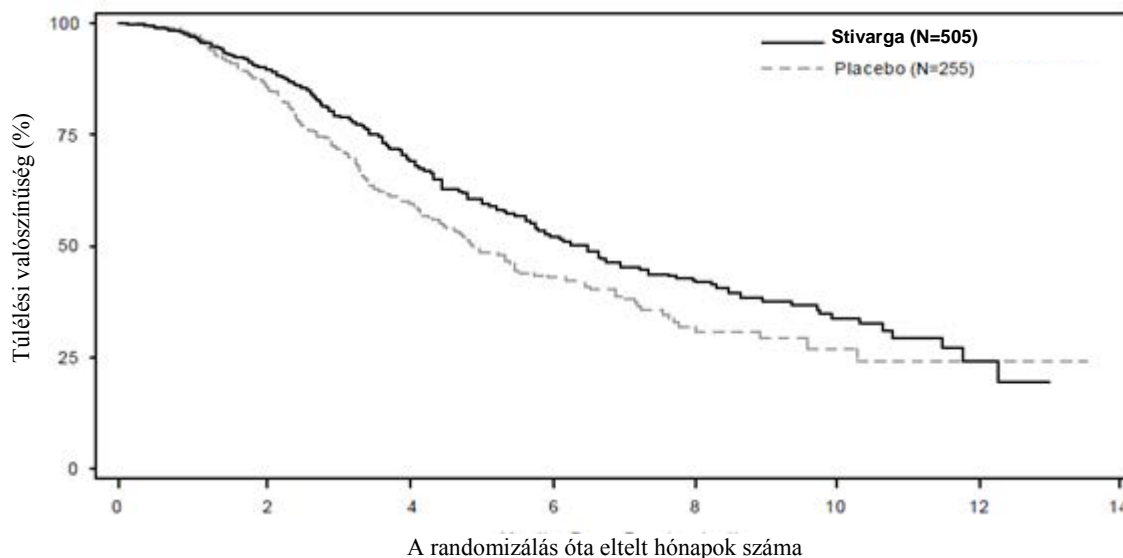
Hatásossági paraméter	Relatív hazard (95%-os CI)*	P-érték (egyoldalas)	Medián (95% CI)	
			Stivarga és BSC <sup>§</sup> (N = 505)	Placebo és BSC <sup>§</sup> (N = 255)
Teljes túlélés	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 hónap (5,9; 7,3)	5,0 hónap (4,4; 5,8)
Progressziómentes túlélés**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 hónap (1,9; 2,1)	1,7 hónap (1,7; 1,7)

<sup>§</sup> Legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care - BSC)

\* <1 relatív hazard a Stivargának kedvez

\*\* a daganatválasz vizsgáló általi értékelése alapján

**1. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-görbéje**



Beteg kockázat	Stivarga	Placebo
452	221	352
187	75	93
93	32	33
33	9	7
7	3	

Kor (<65; ≥65), nem, ECOG PS, betegség elsődleges helye, a metasztatikus betegség első diagnózisától eltelt idő, korábbi rákellenes kezelés, korábbi kezelési séma metasztatikus betegségen és KRAS mutáció státusz szerinti alcsoport teljes túlélésének és progressziómentes túlélésének elemzése a regorafenib kezelés esetén terápiás előnyt mutatott a placebo kezeléssel szemben.

Historikus KRAS mutációs státusz szerinti alcsoport elemzési eredmények OS terápiás előnyt mutatattak a regorafenib kezelés esetén a placebo kezeléssel szemben KRAS vad típusú tumorokban szenvedő betegeknél, míg a KRAS mutáns tumorokban szenvedő betegeknél numerikusan alacsonyabb hatásról számoltak be. A regorafenib PFS-re gyakorolt előnyösebb kezelési hatása a KRAS mutáció státuszától függetlenül megfigyelhető volt. A teljes túlélési kockázati arány (95% CI) 0,653

(0,476-0,895) volt KRAS vad típusú tumorokban szenvedő betegek esetén és 0,867 (0,670-1,123) KRAS mutáns tumorokban szenvedő betegek esetén úgy, hogy nem voltak jelek a kezelési hatékonyság heterogenitására (nem szignifikáns kölcsönhatás vizsgálatok). A progressziómentes túlélési kockázati arány (95% CI) 0,475 (0,362-0,623) volt KRAS vad típusú tumorokban szenvedő betegek esetén és 0,525 (0,425-0,649) KRAS mutáns tumorokban szenvedő betegek esetén.

Egy második, III. fázisú, nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (CONCUR) értékelték a Stivarga hatásosságát és biztonságosságát 204, korábban már kezelt ázsiai (>90% kelet-ázsiai), metasztatikus colorectalis rákban szenvedő olyan betegnél, akik a korábbi, sikertelen fluoropirimidin alapú kemoterápiát követően progressziót mutattak. A CONCUR vizsgálatba bevont betegeknek csak 59,5%-át kezelték korábban anti-VEGF vagy anti-EGFR szerekkel. Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) volt. A BSC kiegészítéseként alkalmazott Stivarga a túlélés szignifikáns meghosszabbodását eredményezte a BSC mellett alkalmazott placebohoz viszonyítva. A relatív házárd 0,550 ( $p=0,000159$  rétegzett log rang-próbával), míg a medián OS rendre 8,8, illetve 6,3 hónap [95% CI: 0,395; 0,765] volt. A PFS szintén hosszabb volt a Stivarga plusz BSC-vel kezeltéknél (relatív házárd: 0,311;  $p<0,000001$ ), így a medián PFS 3,2 hónap volt a Stivarga mellett, míg a placeboval 1,7 hónapnak adódott. A CONCUR vizsgálat során a Stivarga biztonságossági profilja egyezett a CORRECT vizsgálatban tapasztalt biztonságossági profillal.

#### *Gastrointestinalis stromalis tumorok (GIST)*

A Stivarga klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatban (GRID) értékelték, olyan gastrointestinalis stromalis tumorokban (GIST) szenvedő betegeknek, akiket korábban 2 tirozin-kináz-inhibitorral (imatinib és szunitinib) kezeltek.

Az elsődleges hatásossági végpont, a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) elemzését 144 PFS esemény (központi, titkosított értékelés) után végezték el. A másodlagos végpontokat, ideértve a progresszióig eltelt időt (time to progression, TTP) és a teljes túlélést (overall survival, OS) (időközi elemzés) szintén értékelték.

Összesen 199 GIST beteget randomizáltak 2:1 arányban. A betegek ( $N = 133$ ) naponta egyszer, szájon át, 160 mg regorafenibet kaptak legjobb szupportív kezeléssel együtt (best supportive care, BSC), vagy a megfelelő placebót és legjobb szupportív kezelést kapták ( $N = 66$ ) 3 héten keresztül, amelyet 1 hétig tartó terápiamentesség követett. A regorafenib átlagos napi adagja 140 mg volt.

A betegek a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták a kezelést. Nyílt regorafenib-kezelést ajánlottak fel (keresztelési lehetőség) azoknak a betegeknek, akiknél a placeboval történő kezelés mellett a betegség progresszióját tapasztalták. Azok a regorafenibet kapó betegek, akiknél a betegség progresszióját tapasztalták, és akiknél a vizsgálóorvos véleménye szerint a regorafenib-kezelés klinikai előnyt nyújtott, lehetőséget kaptak arra, hogy nyílt vizsgálati elrendezésben folytassák a regorafenibet.

A 199 randomizált beteg átlagéletkora 58 év volt, 64%-uk férfi, 68%-uk fehérbőrű volt, továbbá az összes beteg ECOG szerinti teljesítménystátusza (Performance Status, PS) a vizsgálat megkezdésekor 0 vagy 1 volt. A legújabb keletű progresszió vagy relapszus és a randomizálás között eltelt összesített medián időtartam 6 hét volt.

A legjobb szupportív kezelés (BSC) mellett alkalmazott regorafenib szignifikánsan hosszabb progressziómentes túlélést eredményezett a legjobb szupportív kezelés mellett alkalmazott placebohoz képest. Az ezzel kapcsolatos relatív házárd 0,268 [95% CI: 0,185; 0,388], míg a progressziómentes túlélés mediánja 4,8 hónap volt a 0,9 hónappal szemben ( $p<0,000001$ ). A betegség progressziójának, illetve az elhalálozás relatív kockázata hozzávetőlegesen 73,2%-kal csökkent a regorafenibbel kezelt betegeknek a placeboval kezeltékhöz képest (lásd 6. táblázat, 2. ábra). A PFS tekintetében tapasztalt növekedés kiegyensúlyozott volt, függetlenül az életkortól, nemtől, földrajzi régiótól, korábbi kezelési vonalaktól és az ECOG szerinti teljesítménystátusztól.

A TTP szignifikánsan hosszabb volt a regorafenibet plusz BSC-t kapott betegeknél, mint placebo plusz BSC-vel kezeltéknél. Az ezzel kapcsolatos relatív házárd 0,248 [95% CI: 0,170; 0,364], míg a medián TTP 5,4 hónap volt, szemben a 0,9 hónappal ( $p < 0,000001$ ) (lásd 6. táblázat).

A teljes túlélés relatív házárdja 0,772 (95% CI: 0,423; 1,408;  $p = 0,199$ ; a teljes túlélés mediánját egyik karon sem érték el) volt; a kezdetben placebo kezelési karra randomizált betegek 85%-a részesült progresszió utáni regorafenib-kezelésben (lásd 6. táblázat, 3. ábra).

**6. táblázat: A GRID vizsgálat hatásossági eredményei**

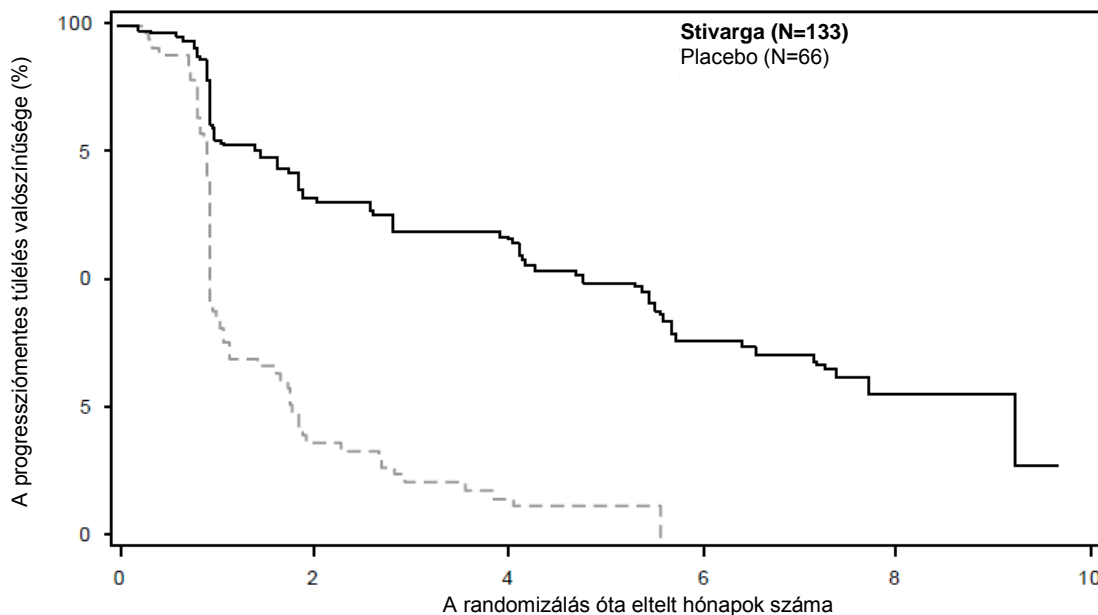
Hatásossági paraméter	Relatív házárd* (95% CI)	P-érték (egyoldalas)	Medián (95% CI)	
			Stivarga és BSC <sup>§</sup> (N = 133)	Placebo és BSC <sup>§</sup> (N = 66)
Progressziómentes túlélés	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 hónap (4,0; 5,7)	0,9 hónap (0,9; 1,1)
A progresszióig eltelt idő	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 hónap (4,1; 5,7)	0,9 hónap (0,9; 1,1)
Teljes túlélés	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NR**	NR**

<sup>§</sup>Legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care - BSC)

\* Relatív házárd <1 a Stivargának kedvez

\*\* NR: nem érték el

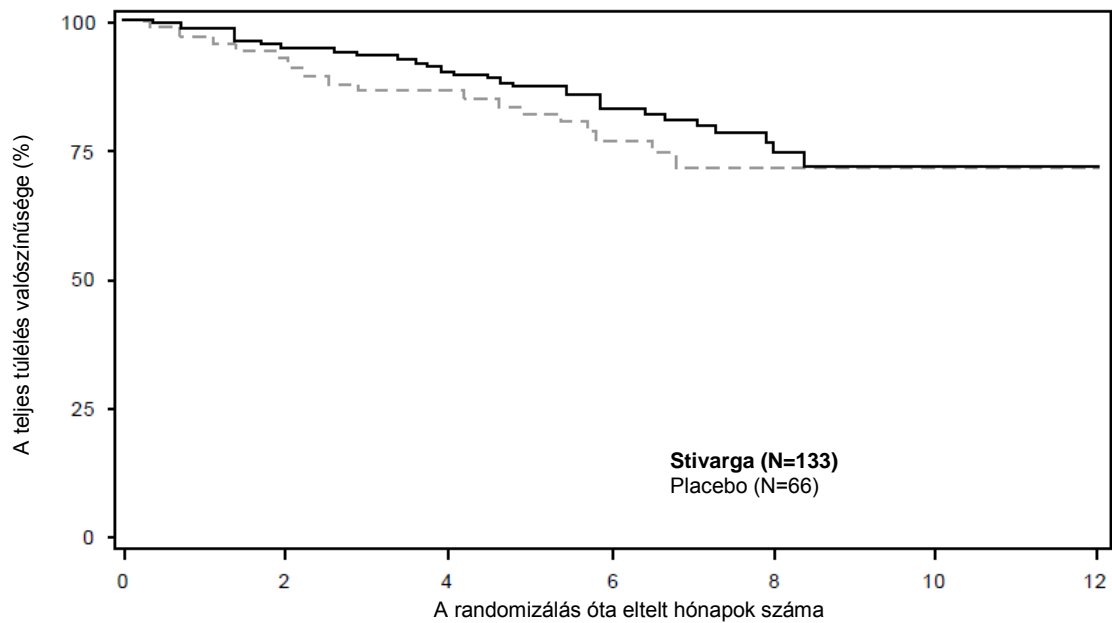
**2. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbéi**



Beteg kockázat

Stivarga	82	72	27	9
Placebo	12	5	0	0

### 3. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier-görbéi



Beteg kockázat						
Stivarga	126	119	94	39	10	1
Placebo	61	57	41	16	3	1

Ezenfelül, a placebót plusz BSC-t kapott betegek közül 56-an kaptak nyílt Stivarga-kezelést a betegség progressziója utáni átlépést követően, és a Stivarga-t plusz BSC-t kapott betegek közül összesen 41-en folytatták a Stivarga-kezelést a betegség progressziója után. A medián másodlagos PFS (a vizsgálóorvos értékelése szerinti mérés alapján) 5,0 illetve 4,5 hónap volt.

#### *Hepatocellularis carcinoma (HCC)*

A Stivarga klinikai hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatban (RESORCE) értékelték, olyan hepatocellularis carcinomában szenvedő betegeknél, akiket korábban szorafenibbel kezeltek.

Az elsődleges hatásossági végpont, a teljes túlélés (Overall Survival, OS) volt. A másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) a progresszióig eltelt idő (time to progression, TTP), az objektív daganat-válaszarány (Objective Tumour Response Rate, ORR) és a betegségkontroll-ráta (Disease Control Rate, DCR) voltak.

Összesen 573 HCC beteget randomizáltak 2:1 arányban. A betegek naponta egyszer, szájon át, 160 mg regorafenibet (N = 379) kaptak legjobb szupportív kezeléssel együtt (Best Supportive Care, BSC), vagy a megfelelő placebót (N = 194) és legjobb szupportív kezelést kapták 3 héten keresztül, amelyet 1 hétig tartó terápiás szünet követett. A regorafenib átlagos napi adagja 144 mg volt. Azok a betegek vehettek részt a vizsgálatban, akiknél a betegség a szorafenib-kezelés során a radiológiailag progrediált, és májfunkciójuk Child-Pugh A stádiumú volt. Azok a betegek, akik a szorafenib kezelést a szorafenibbel kapcsolatos toxicitás miatt hagyták abba véglegesen, vagy azok akik az abbahagyás előtt napi 400 mg-nál kevesebb dózist toleráltak, kizárásra kerültek a vizsgálatból. A randomizációt az utolsó szorafenib kezelést követő 10 héten belül végezték el. A betegek kezelését klinikai vagy radiológiai betegség progresszióig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták. Azonban a betegek a Stivarga-kezelést a progressziót követően is folytathatták, a vizsgáló megítélésétől függően.

A demográfiai és a kiindulási betegség jellemzők összehasonlíthatóak voltak a Stivarga-val és placebóval kezelt betegcsoportokban, és ezek mind az 573 randomizált beteg vonatkozásában a következők voltak:

- Medián életkor: 63 év
- Férfi: 88%
- Fehér bőrű: 36%, ázsiai: 41%
- ECOG teljesítmény státusza 0: 60%, ECOG teljesítmény státusza 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Etiológia: hepatitis B (38%), hepatitis C (21%), nem alkoholos steatohepatitis (NASH, 7%)
- Mind a makroszkopikus vascularis invázió, mind az extrahepaticus tumorterjedés hiánya: 19%
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B stádium: 13% BCLC C stádium: 87%
- Lokoregionális transzarteriális embolizáció vagy kemoinfúziós eljárások: 61%
- A regorafenib-kezelést megelőző radioterápia: 15%
- A szorafenibbel történő kezelés átlagos időtartama: 7,8 hónap

A legjobb szupportív kezelés (BSC) mellett alkalmazott Stivarga a teljes túlélés szignifikáns javulását eredményezte a legjobb szupportív kezelés mellett alkalmazott placebóhoz képest. Az ezzel kapcsolatos relatív hazard 0,624 [95% CI: 0,498, 0,782], rétegzett log rang-próbából származó 0,000017 p értékkel, míg a medián teljes túlélés 10,6 hónap volt a 7,8 hónappal szemben (lásd az 7. táblázatot és az 4. ábrát).

#### 7. táblázat: A RESORCE vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Relatív hazard* (95% CI)	P-érték (egyoldalas)	Medián (95% CI)	
			Stivarga és BSC <sup>§</sup> (N = 379)	Placebo és BSC <sup>§</sup> (N = 194)
Teljes túlélés	0,624 (0,498,0,782)	0,000017	10,6 hónap (9,1, 12,1)	7,8 hónap (6,3, 8,8)
Progressziómentes túlélés **	0,453 (0,369, 0,555)	<0,000001	3,1 hónap (2,8, 4,2)	1,5 hónap (1,4, 1,6)
Progresszióig eltelt idő **	0,439 (0,355,0,542)	<0,000001	3,2 hónap (2,9, 4,2)	1,5 hónap (1,4, 1,6)
			<b>Százalék</b>	
Objektív daganat-válaszarány**#	NA	<0,003650	11%	4%
Betegségkontroll ráta**#	NA	<0,000001	65%	36%

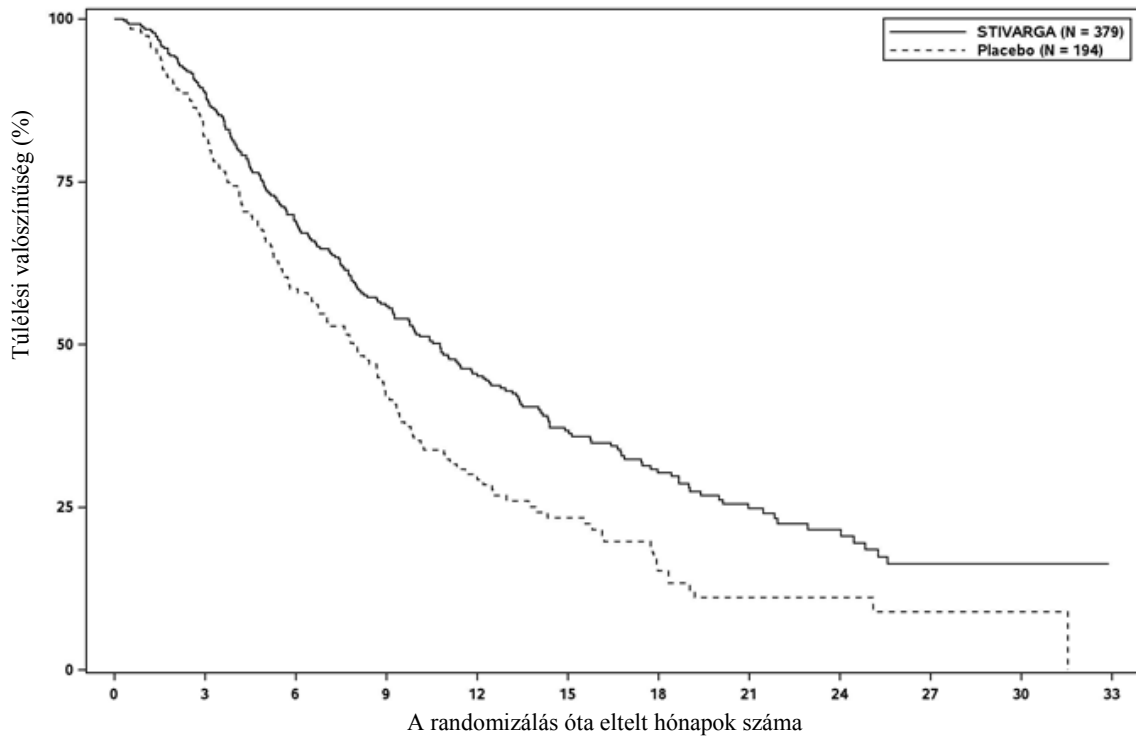
§ Legjobb szupportív kezelés (Best Supportive Care – BSC)

\* 1 relatív hazard a Stivargának kedvez

\*\* a daganatválaszt a vizsgálok értékelték a módosított RECIST kritériumok alapján

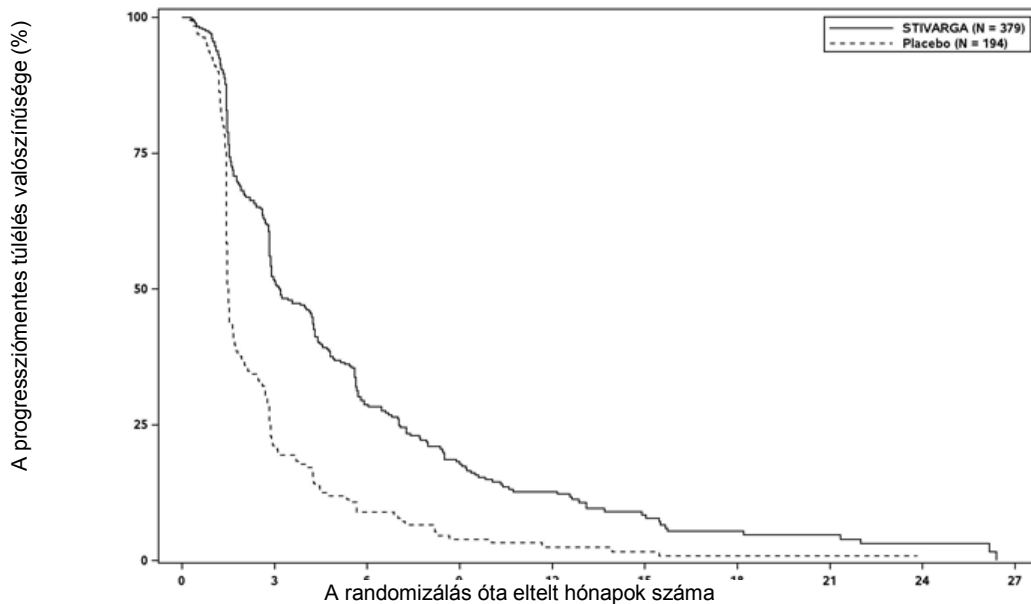
# Válaszarány (teljes vagy részleges válasz), Betegségkontroll ráta (teljes vagy részleges válasz és 6 hétig fenntartották a betegség stabilitását)

**Ábra 4: A teljes túlélés Kaplan-Meier görbéje**



Beteg kockázat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Stivarga	379	318	224	170	122	80	54	34	21	10	4	0
Placebo	194	149	96	62	37	26	16	8	5	3	1	0

**Ábra 5: A progressziómentes túlélés (mRECIST) Kaplan-Meier görbéje**



Beteg kockázat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Stivarga	379	166	77	44	28	14	8	6	4	0
Placebo	194	37	15	6	3	2	1	1	0	0

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Stivarga vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a vastagbél és végbél adenocarcinoma kezelése tekintetében a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az Stivarga vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rosszindulatú szolid daganatok kezelése vonatkozásában a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Stivarga vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a hepatocellularis carcinoma kezelése tekintetében a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan PIP) foglaltaknak megfelelően szabályozva (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

Egyszeri 160 mg-os, 4 tablettából álló, tablettánként 40 mg-ot tartalmazó orális adagot követően a regorafenib hozzávetőlegesen 3-4 óra alatt éri el a körülbelül 2,5 mg/l-es plazma csúcskoncentrációt. 60 mg vagy 100 mg egyszeri adagok után a tabletták átlagos relatív biohasznosulása a belsőleges oldathoz képest 69 és 83%.

A regorafenib és fő farmakológiailag aktív metabolitjainak (M-2 és M-5) koncentrációja akkor volt a legmagasabb, ha a gyógyszert alacsony zsírtartalmú (könnyű) reggeli után adták, szemben a magas zsírtartalmú reggelivel vagy éhgyomri állapottal. A regorafenibbel kapcsolatos expozíció magas zsírtartalmú reggeli esetén 48%-kal, alacsony zsírtartalmú reggeli esetén 36%-kal magasabb volt, mint éhgyomri állapotban. Az M-2 (N-oxid) és M-5 (N-oxid és N-dezmetil) metabolitokkal kapcsolatos expozíció az éhgyomri állapothoz képest magasabb, amikor a regorafenibet alacsony zsírtartalmú reggelivel veszik be, és alacsonyabb, ha magas zsírtartalmú étkezéskor alkalmazzák.

### Eloszlás

A regorafenib és a fő keringő metabolitjainak plazmakoncentráció-idő profilja több csúcst is mutatott a 24 órás adagolási időintervallumban, amely az enterohepaticus körforgásnak tulajdonítható. A regorafenib *in vitro* humán plazmafehérjékhez kötődése nagymértékű (99,5%). Az M-2 és az M-5 *in vitro* fehérjekötődése nagyobb, mint a regorafenibé (99,8%, illetve 99,95%). Az M-2 és az M-5 metabolitok a P-gp gyenge szubsztrátjai. Az M-5 metabolit a BCRP gyenge szubsztrátja.

### Biotranszformáció

A regorafenib elsősorban a májban, a CYP3A4 által mediált oxidatív metabolizmus, valamint az UGT1A9 által mediált glükuronidáció révén metabolizálódik. A plazmában a regorafenib két fő és hat kisebb metabolitját azonosították. A regorafenib humán plazmában keringő fő metabolitjai az M-2 (N-oxid) és az M-5 (N-oxid és N-dezmetil), amelyek farmakológiailag aktívak, és a regorafenib dinamikus egyensúlyi állapota esetén ahhoz hasonló koncentrációban vannak jelen. Az M-2 a CYP3A4 által mediált oxidatív metabolizmussal és az UGT1A9 által mediált glükuronidációval tovább metabolizálódik.

A metabolitokat a gastrointestinalis tractus mikrobafloájája redukálhatja vagy hidrolizálhatja, ezáltal lehetővé válik a nem konjugált hatóanyag és metabolitjainak reabszorpciója (enterohepaticus körforgás).

### Elimináció

Orális alkalmazást követően a regorafenib és M-2 metabolitjának átlagos eliminációs felezési ideje a plazmában 20–30 óra között alakult az egyes vizsgálatok során. Az M-5 metabolit átlagos eliminációs felezési ideje körülbelül 60 óra (40–100 óra között).

A radioaktív dózis hozzávetőlegesen 90%-át sikerült visszanyerni az alkalmazást követő 12 napban. A dózis 71%-a a széklettel választódott ki (47% eredeti vegyületként, 24% metabolitként), míg körülbelül 19%-a glükuronidok formájában a vizelettel ürült ki a szervezetből. A glükuronidok vizelettel történő kiválasztódása egyensúlyi állapotban 10% alá csökkent. A székletben talált eredeti vegyület a glükuronidok intestinaális lebontásából, az M-2 (N-oxid) metabolit redukciójából, valamint a fel nem szívódott regorafenibből származhatott.

Az M-5 a gastrointestinaális tractus mikrobaflórája által M-4-re redukálódhat, ezáltal lehetővé téve az M-4 reabszorpcióját (enterohepaticus körforgás). Az M-5 metabolit végül M-4 és M-6 (karbonsav) formájában választódik ki a széklettel.

### Linearitás/nem-linearitás

Egyensúlyi állapot esetén a regorafenibbel kapcsolatos szisztémás expozíció 60 mg-ig dózisarányosan nő, míg 60 mg felett a dózisarányosnál kisebb mértékben emelkedik. Dinamikus egyensúlyi állapot mellett a regorafenib akkumulációja a plazmakoncentráció körülbelül 2-szeres emelkedéséhez vezet, amely összhangban van az eliminációs felezési idővel és az adagolási gyakorisággal. Dinamikus egyensúlyi állapot esetén, 160 mg regorafenib orális alkalmazását követően, a regorafenib 3,9 mg/l-es (8,1 µmol/l) átlagos plazma csúskoncentrációt ér el, és az átlagos plazmakoncentráció csúcs- és mélyponti aránya kisebb, mint 2.

Mindkét metabolit, az M-2 és M-5 egyaránt nem-lineáris felhalmozódási sémát követ, amely vagy az enterohepaticus körforgásnak, vagy a UGT1A9 útvonal szaturációjának köszönhető. Míg egyszeri adag regorafenib bevétel után az M-2 és M-5 plazmakoncentrációja jelentősen alacsonyabb, mint az eredeti vegyületé, az M-2 és M-5 egyensúlyi plazmakoncentrációi a regorafenibéhez hasonlóak.

### Májkárosodás

A regorafenib és M-2 és M-5 metabolitjainak expozíciója hasonló volt az enyhe fokú májkárosodással (Child-Pugh A) és a normál májfunkcióval rendelkező betegek esetében.

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat alapján a közepes mértékű májkárosodással (Child-Pugh B) rendelkező betegek esetében egyszeri 100 mg dózis regorafenib adását követően az expozíció hasonló volt a normál májfunkcióval rendelkező betegek esetében mért értékekkel. A Child-Pugh C (súlyos fokú) májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nincsenek adatok. A regorafenib főként a májon keresztül ürül, és ebben a betegcsoportban az expozíció magasabb lehet.

### Vesekárosodás

A rendelkezésre álló klinikai adatok és a fiziológiai alapú farmakokinetikai modellek alapján az enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél a regorafenibbel, valamint M-2 és M-5 metabolitjával kapcsolatos egyensúlyi expozíció hasonló, mint a normális vesefunkciójú betegek esetében. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a regorafenib expozíciója hasonló volt, mint a normál vesefunkciójú betegeknél, míg az M-2 és M-5 expozíciója dinamikus egyensúlyi állapotban 30%-kal csökkent, ami nem tekinthető klinikailag relevánsnak.

A regorafenib farmakokinetikáját nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél. A fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés azonban nem jelzi előre az e betegeknél esetlegesen előforduló releváns expozíció-változást.

### Idős betegek

A vizsgált életkortartományban (29–85 év) az életkor nem befolyásolta a regorafenib farmakokinetikáját.

### Nem

A regorafenib farmakokinetikáját nem befolyásolja a nem.



### Etnikai különbségek

Ugyanazon tartományba eső regorafenib-expozíciót észleltek különböző ázsiai populációkban (kínai, japán, koreai), mint a fehér betegpopulációkban.

### Szív elektrofiziológia/a QT-szakasz megnyúlása

Férfi és nő rákbetegekkel végzett, speciális, a QT-szakasszal kapcsolatos vizsgálat során, 160 mg regorafenib dinamikus egyensúlyi állapotban történő alkalmazását követően nem észleltek QTc-megnyúlással kapcsolatos hatást.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Szisztémás toxicitás

Ismételt adagok egereknél, patkányoknál és kutyáknál történő alkalmazása esetén nemkívánatos hatásokat figyeltek meg bizonyos szervekben, elsősorban a vesében, a májban, az emésztőtraktusban, a pajzsmirigyben, a nyirok-/vérképző rendszerben, az endokrin rendszerben, a reproduktív rendszerben és a bőrben. A szív atrioventricularis billentyű megvastagodásának enyhén megnövekedett incidenciáját figyelték meg patkányoknál a 26 hetes ismételt dózistoxicitás vizsgálatokban. Ez a korfüggő fiziológiai folyamatok felgyorsulása miatt lehet. Ezek a hatások (az AUC összehasonlítása alapján) a várt humán expozíciós szintnek megfelelő, illetve az alatti szisztémás expozíciós tartományban történtek.

A fogak és csontok elváltozásai, valamint a reprodukciós rendszerre kifejtett mellékhatások kifejezettebbek voltak fiatal és fejlődő, valamint serdülő patkányoknál, amely a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó potenciális kockázatot jelez.

### Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitás

Nem végeztek a termékenységgel kapcsolatos speciális vizsgálatokat. Ugyanakkor mérlegelendő, hogy a regorafenib potenciálisan negatívan befolyásolhatja a férfi és női termékenységet, mivel patkányoknál és kutyáknál a humán várt expozíciós szint alatti expozíciót eredményező ismételt adagok alkalmazását követően a herében, a petefészekben és a méhben morfológiai elváltozásokat észleltek (az AUC összehasonlítása alapján). Az észlelt elváltozások csak részben voltak reverzibilisek.

A regorafenib méhen belüli fejlődésre kifejtett hatását olyan nyulaknál igazolták, amelyek a várt humán expozíciós szintnél alacsonyabb expozícióban részesültek (az AUC összehasonlítása alapján). Az észlelt fő elváltozások a húgyúti rendszert, a szívet és a nagy ereket, valamint a csontvázat érintették.

### Genotoxicitás és karcinogenitás

Az egerekkel végzett standard *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során nem volt a regorafenib genotoxikus potenciáljára utaló jel.

A regorafenib karcinogén potenciáljával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

### Környezeti kockázatbecslés

Környezeti kockázatbecslő tanulmányok azt mutatták, hogy a regorafenib potenciálisan tartós, bioakkumulatív és toxikus hatással bír a környezetre, és kockázatot jelenthet a felszíni vizekre és az üledékre is (lásd 6.6 pont).

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Mikrokristályos cellulóz  
Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát  
Povidon (K-25)  
Vízmentes, kolloid, szilícium-dioxid

Filmbevonat:

Vörös vas-oxid (E172)  
Sárga vas-oxid (E172)  
Lecitin (szójából származó)  
Makrogol 3350  
Polivinilalkohol, részben hidrolizált  
Talkum  
Titán-dioxid (E171)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

A tartály felbontását követően a gyógyszer 7 hétig igazoltan stabil marad. Ezután a gyógyszert ki kell dobni.

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.  
A tartály szorosan lezárva tartandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Betéttel és molekulaszűrős nedvszívó anyaggal ellátott, PP/PP (polipropilén) csavaros kupakkal lezárt HDPE tartály (fehér, átlátszatlan).

Tartályonként 28 filmtabletta.

Kiszerelési egységek:

28 filmtablettát tartalmazó doboz.

84 filmtablettát (3 tartály × 28 tablettát) tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A nedvszívó kapszula a tartályban tartandó.

Ez a gyógyszerkészítmény kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. augusztus 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. május 22.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KÜLSŐ DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Stivarga 40 mg filmtabletta  
regorafenib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg regorafenib filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátriumot és (szójából származó) lecitint tartalmaz: további információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta  
84 (3 × 28) filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

A nedvszívó kapszula a tartályban tartandó.

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP



**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartály szorosan lezárva tartandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

stivarga 40 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TARTÁLY CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Stivarga 40 mg filmtabletta  
regorafenib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

40 mg regorafenib filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátriumot és (szójából származó) lecitint tartalmaz.  
Használat előtt olvassa el a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

28 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

A nedvszívó kapszula a tartályban tartandó.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartály szorosan lezárva tartandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Stivarga 40 mg filmdoboz regorafenib

**Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Stivarga és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Stivarga szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Stivarga-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Stivarga-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Stivarga és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A regorafenib hatóanyagú Stivarga a rák kezelésére használatos gyógyszer, amely lelassítja a rákos sejtek szaporodását és terjedését, valamint megszakítja a rákos sejtek szaporodását biztosító vérellátást.

A Stivarga az alábbiak kezelésére szolgál:

- a szervezet más részeire is áttért vastagbél- vagy végbélrák olyan felnőtt betegeknél, akik már egyéb kezelésben részesültek, vagy nem kaphatnak más típusú gyógyszert (fluoropirimidin alapú kemoterápia, anti-VEGF-terápia és anti-EGFR-terápia),
- gasztrointesztinális sztrómális daganatok (GIST), ami a gyomor és a belek olyan típusú rákbetegsége, ami a szervezet más részeire is áttért vagy műtéti kezelésre alkalmatlan, olyan felnőtt betegeknél, akik már egyéb, rák elleni gyógyszeres (imatinib és szunitinib) kezelésben részesültek.
- Májrák olyan felnőtt betegeknél, akiket már korábban egy másik daganatellenes készítménnyel kezeltek (szorafenib)

Ha bármilyen kérdése lenne a Stivarga hatásmechanizmusával vagy azzal kapcsolatban, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze kezelőorvosát.

#### 2. Tudnivalók a Stivarga szedése előtt

##### Ne szedje a Stivarga-t

- ha allergiás a regorafenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Stivarga szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### A Stivarga fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- **ha Önnek bármilyen májbetegsége van**, ideértve a Gilbert-szindrómát is, amelynek tünetei közé tartozik például a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése, a sötét vizelet és a zavartság és/vagy tájékozódási zavar. A Stivarga-kezelés a májproblémák magasabb kockázatához vezethet. A Stivarga-kezelés előtt és alatt kezelőorvosa vérvizsgálatokat végezhet a májfunkciójának ellenőrzésére. Ha májműködése súlyosan károsodott, nem részesülhet Stivarga-kezelésben, mert súlyosan károsodott májműködésű betegek esetében nincsenek adatok a Stivarga alkalmazásával kapcsolatban.
- **ha fertőzést kap**, melyet olyan tünetek jeleznek, mint a magas láz, nyákképződés növekedésével (köpet) vagy anélkül járó erős köhögés, erős torokfájás, nehézlégzés, égő érzés/fájdalom vizelet közben, szokatlan hüvelyváladékozás vagy irritáció, vörösség, duzzanat és/vagy fájdalom a test bármely részén. A kezelőorvosa átmenetileg felfüggesztheti az Ön kezelését.
- **ha Önnek korábban bármilyen véralvadási zavara volt vagy van**, illetve ha warfarint, fenpropumont vagy a vérrögök kialakulásának megelőzésére szolgáló egyéb vérhígítót szed. A Stivarga-kezelés magasabb vérzési kockázatához vezethet. A Stivarga szedésének megkezdése előtt kezelőorvosa vérvizsgálatok elvégzése mellett dönthet. A Stivarga súlyos vérzést okozhat az emésztőrendszerben, így a gyomorban, a torokban, a végbélben vagy a belekben, valamint a tüdőben, vesében, szájban, hüvelyben és/vagy az agyban. A következő tünetek jelentkezése esetén azonnal kérjen orvosi segítséget: véres vagy fekete széklet, véres vizelet, gyomorfájdalom, véres köhögés/hányás.
- **ha súlyos gyomor- és bélproblémák jelentkeznek** (a tápcsatorna átfürödése (perforáció) vagy sipolya) kezelőorvosa dönthet úgy, hogy leállítja Stivarga-kezelését. A következő tünetek jelentkezése esetén azonnal kérjen orvosi segítséget: erős hasi fájdalom vagy nem múló gyomorfájdalom, vérhányás, vörös vagy fekete széklet.
- **ha mellkasi fájdalma vagy bármilyen szívproblémája van**. A Stivarga szedésének megkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosa ellenőrizni fogja a szív működését. A következő tünetek jelentkezése esetén azonnal kérjen orvosi segítséget, mert ezek a szívroham vagy a szív csökkent vérellátásának jelei lehetnek: szakaszosan jelentkező mellkasi diszkomfort vagy fájdalom, amely kisugározhat a vállakba, karokba, hátba, nyakba, fogakba, állkapocsba vagy a gyomorba; légszomj; hirtelen jelentkező verejtékezés hideg, nyirkos bőrrel, szédüléssel vagy ájulással társulva.
- **ha Önnél súlyos és tartós fejfájás jelentkezik, amelyhez látászavar, görcsök vagy megváltozott elmeállapot társul** (mint pl. zavartság, memóriavesztés vagy tájékozódási képesség elvesztése), azonnal keresse fel kezelőorvosát.
- **ha magas vérnyomása van**. A Stivarga megemelheti a vérnyomást. A terápia előtt és alatt kezelőorvosa ellenőrizni fogja a vérnyomását, és a magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszert is adhat Önnek.
- **ha nemrégiben műtéti beavatkozása volt, vagy műtétet terveznek Önnél**. A Stivarga befolyásolhatja a sebgyógyulást, és a sebgyógyulásig lehet, hogy le kell állítani a kezelést.
- **ha bőrproblémát tapasztal**. A Stivarga a tenyéren illetve a talpon vörösséget, fájdalmat, duzzanatot vagy hólyagosodást okozhat. Ha bármilyen változást észlel, forduljon kezelőorvosához. A tünetek kezelésre kezelőorvosa krémek alkalmazását és/vagy cipőbetét vagy kesztyű viselését

javasolhatja. Ha ilyen mellékhatást tapasztal, akkor az állapota javulásáig a kezelőorvosnak lehet, hogy változtatnia kell az adagon, vagy le kell állítania a kezelést.

A Stivarga szedésének megkezdése előtt **tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti állapotok bármelyike érvényes Önre.** Lehet, hogy ezekkel kapcsolatban kezelésre lesz szüksége, és további vizsgálatokat is végezhetnek (lásd még a 4. „Lehetséges mellékhatások” című pontot).

### **Gyermekek és serdülők**

A Stivarga készítménynek nincs releváns alkalmazása gyermeknél és serdülőknél áttétes vastagbél- vagy végbélrák javallat esetén.

A Stivarga biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében a *gasztrointesztinális sztromális* daganatok (GIST) javallatában nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A Stivarga-nak gyermekeknél és serdülőknél májrák javallata esetén nincs releváns alkalmazása.

### **Egyéb gyógyszerek és a Stivarga**

**Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét** a jelenlegi vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ezekbe beletartoznak a vény nélkül kapható, illetve nem gyógyszerári készítményeket is, úgymint vitaminok, étrend-kiegészítők vagy gyógynövénykészítmények. Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Stivarga hatásmechanizmusát, illetve a Stivarga is befolyásolhatja egyéb gyógyszerek hatásmechanizmusát, és ez súlyos mellékhatásokat okozhat. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi felsorolásban szereplő gyógyszerek bármelyikét vagy bármilyen egyéb gyógyszert szed:

- gombás fertőzések kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek (pl. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol és vorikonazol),
- fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. mefenaminsav, diflunizal és nifluminsav),
- bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek (pl. rifampicin, klaritromicin, telitromicin),
- jellemzően epilepszia (görcsrohamok) kezelésére alkalmazott gyógyszerek (pl. fenitoin, karbamazepin vagy fenobarbitál),
- metotrexát – jellemzően a rák kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- rozuvasztatin, fluvasztatin, atorvasztatin - jellemzően a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- warfarin vagy fenpropakumon – jellemzően vérhígítóként alkalmazott gyógyszerek,
- közönséges orbáncfü (szintén recept nélkül kapható készítmény) – a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény.

Bármilyen gyógyszer szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

### **A Stivarga egyidejű bevétele étellel és itallal**

A Stivarga szedése közben kerülje a grépfrútlé fogyasztását, mivel ez befolyásolhatja a Stivarga hatását.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

**Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben Ön úgy gondolja, hogy Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne,** mivel a Stivarga-t nem szabad alkalmazni a terhesség ideje alatt, hacsak egyértelműen nem szükséges. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a Stivarga terhesség alatt történő szedésének milyen lehetséges kockázatainak.

**A Stivarga-kezelés alatt kerülje el a teherbe esést,** mivel ez a gyógyszer árthat a meg nem született babának.

**Mind a fogamzóképes nőknek, mind a férfiaknak** a kezelés ideje alatt és a kezelés befejezését követő legalább nyolc hétig hatékony fogamzásgátló módszer kell alkalmazniuk.

**A Stivarga szedésének ideje alatt ne szoptasson**, mivel ez a gyógyszer gátolhatja csecsemője növekedését és fejlődését. **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat vagy szoptatást tervez.**

A Stivarga férfiaknál és nőknél egyaránt csökkentheti a termékenységet. A Stivarga szedése előtt kérjen tanácsot kezelőorvosától.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem ismert, hogy a Stivarga befolyásolja-e a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha a kezeléssel összefüggésben olyan tüneteket észlel, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakciókészségét.

**Fontos információk a Stivarga egyes összetevőiről**

Ez a gyógyszer minden egyes napi adagban (4 tablettát) 55,8 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 3%-ának felnőtteknél.

A készítmény napi adagonként 1,68 mg (szójából származó) **lecitint** tartalmaz.

### **3. Hogyan kell szedni a Stivarga-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**Az ajánlott napi adag** felnőtteknek 4 x 40 mg Stivarga tablettát (160 mg regorafenib). Lehetséges, hogy kezelőorvosa módosítani fogja a gyógyszer adagját. A kezelőorvosa által rendelt Stivarga adagot szedje. Kezelőorvosa általában arra kéri majd, hogy szedje 3 hétig a Stivarga-t, majd 1 hét szünetet rendel. Ez 1 kezelési ciklusnak felel meg.

A Stivarga-t minden nap, ugyanabban az időben, könnyű (alacsony zsírtartalmú) étkezést követően vegye be. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni, kevesebb, mint 30% zsírtartalmú, könnyű étkezést követően. Példa könnyű (zsírszegény) étkezésre: 1 adag müzli (kb. 30 g), 1 pohár sovány tej, 1 szelet pirítós dzsemmel, 1 pohár almalé és 1 csésze kávé vagy tea (520 kalória, 2 g zsír). A Stivarga-t ne grépfrütlével vegye be (lásd még „A Stivarga egyidejű bevétele étellel és itallal” c. részt).

A regorafenib bevitelét követő hányás esetén ne vegyen be további tablettákat, és értesítse kezelőorvosát.

Lehet, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell az Ön adagját illetve a kezelés felfüggesztése vagy végleges leállítása mellett is dönthet, amennyiben szükséges. Általában addig fogja szedni a Stivarga-t, amíg abból előnye származik, és nem szenved elfogadhatatlan mellékhatásoktól.

Nem szükséges az adag módosítása, ha az Ön májfunkciója enyhén csökkent. Kezelőorvosának szoros megfigyelés alatt kell Önt tartania a Stivarga-kezelés ideje alatt, ha az Ön májfunkciója enyhén vagy közepesen csökkent. Ha májműködése súlyosan károsodott, akkor nem kaphat Stivarga-kezelést, mivel súlyosan károsodott májműködésű betegek esetében a Stivarga alkalmazásával kapcsolatban nincsenek adatok.

Nem szükséges az adag módosítása, ha az Ön veseműködése enyhén, közepesen vagy súlyosan csökkent.

**Ha az előírtnál több Stivarga-t vett be**

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az előírt adagnál többet vett be. Önnek orvosi felügyeletre lehet szüksége, és a kezelőorvosa arra is kérheti, hogy hagyja abba a Stivarga szedését.



Túl sok Stivarga bevétele növelheti néhány mellékhatás valószínűségét és súlyosságát, elsősorban az alábbiakat:

- bőrreakciók (kiütések, hólyagok, bőrvörösség, fájdalom, duzzanat, viszketés vagy bőrhámlás),
- a hang megváltozása vagy rekedtség (*diszfónia*),
- gyakori vagy laza székletürítés (*hasmenés*),
- szájüregi fekélyek (*nyálkahártya-gyulladás*),
- szájszárazság,
- csökkent étvágy,
- magas vérnyomás (*hipertónia*),
- rendkívüli fáradtság (*kimerültség*).

#### **Ha elfelejtette bevenni a Stivarga-t**

Ha elmulasztott bevenni egy adagot, pótolja, amint az eszébe jut, még ugyanazon a napon. Az előző napon elmulasztott adag pótlására egyazon napon ne vegyen be két adag Stivarga-t. Minden elmulasztott adagról tájékoztassa kezelőorvosát.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ez a gyógyszer befolyásolhatja bizonyos vérvizsgálatok eredményét.

**A legsúlyosabb mellékhatások**, amelyekkel kapcsolatban végzetes kimenetelről is beszámoltak az alábbiak:

- Súlyos májproblémák, vérzés, a tápcsatorna falának átfürödése (perforáció) és fertőzés.

**Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát**, ha az alábbi tünetek közül Önnél bármelyik jelentkezik:

##### ***Májproblémák***

A Stivarga-kezelés a súlyos májproblémák magasabb kockázatához vezethet. Haladéktalanul forduljon orvoshoz, ha az alábbi tüneteket észleli:

- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése,
- sötét vizelet,
- zavartság és/vagy tájékozódási zavar.

Ezek a súlyos májkárosodás tünetei lehetnek.

##### ***Vérzés***

A Stivarga súlyos emésztőrendszeri, például gyomor-, torok-, végbél- vagy bélvérzést, illetve tüdő-, vese-, száj-, hüvely- és/vagy agyvérzést okozhat. Haladéktalanul forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek lépnek fel Önnél:

- véres vagy fekete széklet ürítése,
- véres vizelet ürítése,
- gyomorfájdalom,
- vérköögés / vérhányás.

Ezek a vérzés tünetei lehetnek.

##### ***Súlyos gyomor- és bélproblémák (gyomor-bélrendszeri átfürödés (perforáció) vagy sipoly)***

Haladéktalanul forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek lépnek fel Önnél:

- súlyos gyomortáji (hasi) fájdalom vagy nem múló gyomortáji fájdalom,
- vérhányás,
- piros vagy fekete székletürítés.

Ezek súlyos gyomor- és bélproblémák tünetei lehetnek.

### **Fertőzés**

A Stivarga-val való kezelés nagyobb eséllyel vezethet fertőzés kialakulásához, különösen a húgyutakban, orrban, torokban és a tüdőben. A Stivarga-kezelés ugyancsak nagyobb eséllyel vezethet a nyálkahártyák, a bőr és a test gombás fertőzéseire. Haladéktalanul forduljon orvoshoz, ha az alábbi tünetek lépnek fel Önnél:

- magas láz,
- nyákképződés növekedésével (köpet) vagy anélkül járó erős köhögés,
- erős torokfájás,
- nehézlégzés,
- égő érzés / fájdalom vizelés közben,
- szokatlan hüvelyváladékozás vagy irritáció,
- vörösség, duzzanat és/vagy fájdalom a test bármely részén,

Ezek fertőzés tünetei lehetnek.

A Stivarga egyéb mellékhatásait előfordulási gyakoriság szerint soroljuk fel:

### **Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet)**

- a vérlemezék csökkent száma, amelynek tünete lehet, hogy könnyen alakulnak ki véraláfutások vagy vérzés lép fel (*trombocitopénia*),
- a vörösvértestek csökkent száma (*vérszegénység*),
- csökkent étvágy és táplálékbevitel,
- magas vérnyomás (*hipertónia*),
- a hang megváltozása vagy rekedtség (*diszfónia*),
- gyakori vagy laza széklet (*hasmenés*),
- fájdalmas vagy száraz száj, nyelvfájás, szájüregi fekélyek (*sztomatitisz és/vagy nyálkahártya-gyulladás*),
- hányinger,
- hányás,
- a máj által termelt anyag, a bilirubin magas vérszintje (*hiperbilirubinémia*),
- máj által termelt enzimek szintjének változása, amely arra utalhat, hogy valami gond van a májjal (*transzaminázszint-emelkedése*)
- vörösség, fájdalom, hólyagok és duzzanat a tenyéren vagy a talpon (*kéz-láb bőrreakció*),
- kiütés,
- gyengeség, erőtlenség, rendkívüli fáradtság és szokatlan álmoság (*általános gyengeség/kimerültség*),
- fájdalom,
- láz,
- fogyás.

### **Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)**

- alacsony fehérvérsejtszám (*leukopénia*),
- a pajzsmirigy csökkent működése (*hipotireózis*),
- a kálium, foszfát, kalcium, nátrium vagy magnézium alacsony szintje a vérben (*hipokalémia, hipofoszfatémia, hipokalcémia, hiponatrémia és hipomagnezémia*),
- a vér magas húgysavszintje (*hiperurikémia*),
- a szervezet folyadékvesztése (*dehidráció*)
- fejfájás,
- remegés (*tremor*),
- az idegszálak betegsége, amely az érzetek megváltozását okozhatja, ilyen például a zsibbadás, a bizsergés, a gyengeség vagy a fájdalom (*perifériás neuropátia*),
- ízérzékelési zavar,
- szájszárazság,

- gyomorégés (*gyomor-nyelősői reflux*),
- a gyomor és a belek gyulladása vagy irritációja (*gasztroenteritisz*),
- hajhullás (*alopécia*),
- száraz bőr,
- hámló kiütés (exfoliatív kiütés),
- hirtelen, akaratlan izomösszehúzódás (*izomspasmus*),
- fehérjeürítés a vizelettel (*proteinúria*),
- az emésztésben résztvevő egyéb enzimek emelkedett szintje (*az amiláz és a lipáz emelkedett szintje*),
- véralvadási zavar (*rendellenes INR /nemzetközi normalizált ráta/-érték*).

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- allergiás reakció okozta panaszok és tünetek, mint például nagy kiterjedésű súlyos kiütés, hányinger, láz, légszomj, sárgaság, a máj által termelt vegyületek megváltozása (*túlérzékenységi reakció*),
- szívroham és mellkasi fájdalom (*miokardiális infarktus és iszkémia*),
- súlyosan emelkedett vérnyomás, amely fejfájást, zavartságot, homályos látást, émelygést, hányást és görcsrohamokat okoz (*hipertóniás krízis*),
- a hasnyálmirigy gyulladása melyet hasi fájdalom, hányinger, hányás és láz jellemez (*pankreatitisz*),
- köröm-rendellenesség (a köröm elváltozásai, például barázdák és/vagy a köröm behasadása),
- több helyen jelentkező kiütéses bőrelváltozások (*erythema multiforme*).

**Ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bizonyos bőrrákok (*keratoakantóma / laphámsejtes bőrrák*),
- fejfájással, zavartsággal, görcsrohamokkal és látásvesztéssel jellemezhető állapot, amelyhez magas vérnyomás is társulhat (*posterior reverzibilis encefalopátia szindróma/PRES*),
- súlyos bőrreakciók és/vagy nyálkahártya-elváltozások, így például fájdalmas hólyagok és láz, beleértve a nagy területet érintő bőrleválást (*Stevens-Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis*).

### **Mellékhatások bejelentése**

**Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik**, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti a [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Stivarga-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A doboz és a tartály címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében a Stivarga az eredeti csomagolásában tárolandó.

A tartály szorosan lezárva tartandó.

A tartály felbontását követően a gyógyszert 7 hét után ki kell dobni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Stivarga?

- A készítmény **hatóanyaga** a regorafenib. 40 mg regorafenibet tartalmaz filmtablettánként.
- **Egyéb** összetevők: mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, povidon (K-25), vízmentes koloid szilícium-dioxid, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), (szójából származó) lecitin, makrogol 3350, polivinilalkohol (részben hidrolizált), talkum és titán-dioxid (E171) (lásd még „Fontos információk a Stivarga egyes összetevőiről”).

### Milyen a Stivarga külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Stivarga 40 mg tablettá világos rózsaszínű, ovális alakú, egyik oldalán „BAYER”, a másik oldalán „40” jelzéssel ellátva.

Egy tartály 28 filmtablettát tartalmaz.

A Stivarga 40 mg tablettá egy tartályban vagy 3 tartályban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A nedvszívó kapszula a tartályban tartandó. A nedvszívó kapszula egy kis tartályba töltött, a nedvességet magába szívó anyag, mely a tablettákat védi a nedvességtől.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Németország

### Gyártó

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359-(0)2-424 78 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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.