

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Stivarga 40 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg regorafenibo (*regorafenibum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje paros dozėje (160 mg) yra 2,427 mmol (arba 55,8 mg) natrio (žr. 4.4 skyrių).

Kiekvienoje paros dozėje (160 mg) yra 1,68 mg lecitino (gauto iš sojų) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai rausvos, ovalios formos, 16 mm ilgio ir 7 mm pločio plėvele dengtos tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „BAYER“, o kitoje pusėje – „40“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Stivarga, vartojamas monoterapijai, skirtas gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems:

- metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu (GTŽV), kuriems prieš tai buvo taikytas įprastas gydymas arba kuriems jo taikyti negalima. Tokiu gydymu laikoma chemoterapija fluoropirimidinu, anti-VEGF (ang. *Vascular endothelial growth factor*) terapija ir anti-EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*) terapija (žr. 5.1 skyrių);
- nerezekuotinais arba metastazinais virškinimo trakto stromos navikais (VTSN), jeigu vartojant imatinibą ir sunitinibą šie navikai progresavo arba pacientai netoleravo ankstesnio gydymo šiais vaistiniais preparatais;
- kepenų ląstelių karcinoma (KLK), kuriems prieš tai buvo taikytas gydymas sorafenibu.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Stivarga turi skirti gydytojai, turintys gydymo antinavikiniais vaistiniais preparatais patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama regorafenibo dozė yra 160 mg (4 tabletės po 40 mg), vartojama vieną kartą per parą 3 savaites, po kurių daroma 1 savaitės pertrauka. Šis 4 savaičių laikotarpis laikomas gydymo ciklu.

Praleidus dozę, ją reikia suvartoti tą pačią dieną, kai tik pacientas prisiminė. Pacientui negalima vartoti dviejų dozių tą pačią dieną, norint kompensuoti praleistą dozę. Po regorafenibo pavartojimo pasireiškus vėmimui, papildomų tablečių vartoti negalima.

Gydymą reikia tęsti tol, kol bus stebima nauda arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių aktyvumo būklę (AB) apibūdinanti reikšmė buvo 2 arba didesnė, klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo. Pacientų, kurių AB  $\geq$  2, duomenys yra riboti.

#### *Dozavimo koregavimas*

Atsižvelgiant į individualų paciento saugumą ir toleravimą, gali reikėti laikinai nutraukti gydymą vaistiniu preparatu ir (arba) sumažinti jo dozę. Dozę reikia keisti po 40 mg (po vieną tabletę). Mažiausia rekomenduojama paros dozė yra 80 mg. Didžiausia paros dozė yra 160 mg.

Informacija apie rekomenduojamą dozės keitimą ir priemones, kurių reikia imtis pasireiškus plaštakų ir pėdų odos reakcijai (PPOR/delnų ir padų eritrodizestezijos sindromui), pateikiama 1 lentelėje.

#### **1 lentelė. Rekomenduojamas dozės keitimas ir priemonės pasireiškus PPOR**

<b>Toksinio poveikio odai laipsnis</b>	<b>Pasireiškimas</b>	<b>Rekomenduojamas dozės keitimas ir priemonės</b>
1 laipsnis	Bet kuris	Palikite tą pačią dozę ir nedelsdami taikykite pagalbines priemones simptomams palengvinti.
2 laipsnis	1–as pasireiškimas	Sumažinkite dozę 40 mg (viena tablete) ir nedelsdami taikykite pagalbines priemones. Jeigu būklė nepagerėja net ir sumažinus dozę, laikinai nutraukite gydymą mažiausiai 7 paroms, kol toksinis poveikis sumažės iki 0-1 laipsnio. Padidinti dozę leidžiama gydytojo nuožiūra.
	Per 7 paras būklė nepagerėja arba 2-as pasireiškimas	Laikina nutraukite gydymą, kol toksinis poveikis sumažės iki 0-1 laipsnio. Atnaujindami gydymą, skirkite 40 mg (viena tablete) mažesnę dozę. Padidinti dozę leidžiama gydytojo nuožiūra.
	3-ias pasireiškimas	Laikina nutraukite gydymą, kol toksinis poveikis sumažės iki 0-1 laipsnio. Atnaujindami gydymą, skirkite 40 mg (viena tablete) mažesnę dozę. Padidinti dozę leidžiama gydytojo nuožiūra.
	4–as pasireiškimas	Visam laikui nutraukite gydymą Stivarga.
3 laipsnis	1–as pasireiškimas	Nedelsdami taikykite pagalbines priemones. Laikina nutraukite gydymą mažiausiai 7 paroms, kol toksinis poveikis sumažės iki 0-1 laipsnio. Atnaujindami gydymą, skirkite 40 mg (viena tablete) mažesnę dozę. Padidinti dozę leidžiama gydytojo nuožiūra.
	2–as pasireiškimas	Nedelsdami taikykite pagalbines priemones. Laikina nutraukite gydymą mažiausiai 7 paroms, kol toksinis poveikis sumažės iki 0-1 laipsnio. Atnaujindami gydymą, skirkite 40 mg (viena tablete) mažesnę dozę.
	3–ias pasireiškimas	Visam laikui nutraukite gydymą Stivarga.

Gydymo Stivarga metu pablogėjus kepenų funkcijos rodikliams, informacija apie rekomenduojamas priemones ir dozės keitimą pateikiama 2 lentelėje (taip pat žr. 4.4 skyrių).

**2 lentelė. Rekomenduojamos priemonės ir dozės keitimas, kai dėl vaistinio preparato vartojimo pakinta kepenų funkcijos rodikliai**

<b>ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimas</b>	<b>Pasireiškimas</b>	<b>Rekomenduojamos priemonės ir dozės keitimas</b>
≤ 5 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR) (ne didesnis kaip 2 laipsnis)	Bet kuris pasireiškimas	Tęskite gydymą Stivarga. Tirkite kepenų funkciją kas savaitę, kol transaminazių aktyvumas sumažės tiek, kad < 3 kartus viršys VNR (1 laipsnis), arba sumažės iki rodiklių, buvusių prieš gydymą.
Nuo > 5 kartų iki ≤ 20 kartų viršija VNR (3 laipsnis)	1–as pasireiškimas	Laikiniai nutraukite gydymą Stivarga. Tirkite kepenų funkciją kas savaitę, kol transaminazių aktyvumas sumažės tiek, kad < 3 kartus viršys VNR, arba sumažės iki rodiklių, buvusių prieš gydymą. Gydymo atnaujinimas: jeigu galima nauda viršija hepatotoksinio poveikio riziką, atnaujinkite gydymą Stivarga, skirdami 40 mg (viena tablete) mažesnę dozę, ir mažiausiai 4 savaites kas savaitę tirkite kepenų funkciją.
	Pakartotinas pasireiškimas	Visam laikui nutraukite gydymą Stivarga.
> 20 kartų viršija VNR (4 laipsnis)	Bet kuris pasireiškimas	Visam laikui nutraukite gydymą Stivarga.
> 3 kartus viršija VNR (2 arba didesnis laipsnis) ir bilirubinas > 2 kartus viršija VNR	Bet kuris pasireiškimas	Visam laikui nutraukite gydymą Stivarga. Tirkite kepenų funkciją kas savaitę, kol ji atsistatys arba funkcijos rodikliai sumažės iki buvusių prieš gydymą. <u>Išimtis:</u> pacientus, sergančius Žilberto ( <i>Gilbert</i> ) sindromu, kuriems padidėjo transaminazių aktyvumas, reikia gydyti laikantis anksčiau pateiktųjų rekomendacijų dėl ALT ir (arba) AST aktyvumo padidėjimo (atitinkamai).

*Kepenų funkcijos sutrikimas*

Regorafenibas daugiausia šalinamas per kepenis.

Klinikinių tyrimų metu reikšmingų ekspozicijos, saugumo ir veiksmingumo skirtumų pacientams, sergantiems lengvu kepenų funkcijos sutrikimu (Child–Pugh A), ir pacientams, kurių kepenų funkcija normali, nenustatyta. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Kadangi yra labai nedaug duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child–Pugh B), dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Gydant šiuos pacientus, rekomenduojama atidžiai stebėti bendrą saugumą (taip pat žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child–Pugh C), Stivarga vartoti nerekomenduojama, nes šioje pacientų grupėje Stivarga neištirtas.

*Inkstų funkcijos sutrikimas*

Esami klinikiniai duomenys rodo, kad regorafenibo ir jo metabolitų M-2 ir M-5 ekspozicija pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientams, kurių inkstų funkcija normali, yra panaši. Pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

*Senyvi pacientai*

Klinikinių tyrimų metu reikšmingų ekspozicijos, saugumo ir veiksmingumo skirtumų tarp senyvo amžiaus pacientų (65 metų amžiaus ir vyresnių) ir jaunų pacientų nenustatyta (žr. 5.2 skyrių).

### *Lytis*

Klinikinių tyrimų metu reikšmingų ekspozicijos, saugumo ir veiksmingumo skirtumų tarp vyrų ir moterų nebuvo nustatyta. Pagal lytį dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Etniniai skirtumai*

Klinikinių tyrimų metu reikšmingų ekspozicijos bei veiksmingumo skirtumų tarp skirtingų etninių grupių pacientų nebuvo nustatyta. Plaštakų ir pėdų odos reakcijos (PPOR) ir (arba) delnų ir padų eritrodizestezijos sindromo, sunkių kepenų funkcijos rodiklių pakitimų ir kepenų disfunkcijos pasireiškimo dažnis Stivarga gydytiems pacientams azijiečiams (ypač japonams) buvo didesnis, palyginus su europidų rasės atstovais. Dauguma klinikinių tyrimų metu Stivarga gydytų pacientų azijiečių buvo iš Rytų Azijos (~90 %). Juodaodžių pacientų populiacijai duomenų apie regorafenibą nepakanka.

Pagal etnines grupes dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

### *Vaikų populiacija*

Aktualaus Stivarga vartojimo poreikio metastazinio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio indikacijai vaikų populiacijoje nėra.

Regorafenibo saugumas ir veiksmingumas pacientams iki 18 metų virškinimo trakto stromos navikų (VTSN) indikacijai neištirti. Duomenų nėra.

Aktualaus Stivarga vartojimo poreikio kepenų ląstelių karcinomos indikacijai vaikų populiacijoje nėra.

### Vartojimo metodas

Stivarga skirtas vartoti per burną.

Stivarga reikia vartoti kasdien tuo pačiu metu. Tabletes reikia nuryti nepažeistas, užgeriant vandeniu, lengvai pavalgius (maiste turi būti mažiau kaip 30 % riebalų). Lengvo (neriebaus) valgio pavyzdys gali būti 1 porcija grūdinių produktų (maždaug 30 g), 1 stiklinė lieso pieno, 1 riekė skrudintos duonos su uogiene, 1 stiklinė obuolių sulčių ir 1 puodelis kavos arba arbatos (520 kalorijų, 2 g riebalų).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

### Poveikis kepenims

Pacientams, kurie buvo gydomi Stivarga, dažnai buvo nustatomi pakitę kepenų funkcijos rodikliai (alaninaminotransferazė [ALT], aspartataminotransferazė [AST] ir bilirubinas). Buvo pranešta apie nedidelei pacientų daliai nustatytus sunkius kepenų funkcijos rodiklių pakitimus (3 ir 4 laipsnio) ir klinikiniais požymiais pasireiškusių kepenų disfunkciją (įskaitant mirties atvejus) (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu sunkių kepenų funkcijos rodiklių pakitimų ir kepenų disfunkcijos pasireiškimo dažnis Stivarga gydytiems pacientams azijiečiams (ypač japonams) buvo didesnis, palyginus su europidų rasės atstovais (žr. 4.2 skyrių).

Prieš pradėdant gydymą Stivarga, rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimus (ALT, AST ir bilirubino) ir pirmuosius 2 gydymo mėnesius dažnai tirti jų rodiklius (ne rečiau kaip kas dvi savaites). Po to juos reikia tirti periodiškai, ne rečiau kaip kas mėnesį ir kai būtina atsižvelgiant į klinikinę būklę.

Regorafenibas yra uridindifosfato gliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, sergantiems Žilberto (*Gilbert*) sindromu, gali pasireikšti lengva, netiesioginė (nekonjuguota) hiperbilirubinemija.

Pacientams, kuriems nustatomas kepenų funkcijos rodiklių pablogėjimas, susijęs su gydymu Stivarga (t. y. nesant kitos akivaizdžios priežasties, pvz., pohepatinės cholestazės arba ligos progresavimo), reikia laikytis 2 lentelėje pateikiamų dozavimo ir stebėjimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių).

Regorafenibas daugiausia šalinamas per kepenis.

Pacientus, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama atidžiai stebėti dėl bendro saugumo (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child–Pugh C), Stivarga nerekomenduojamas, nes šioje pacientų grupėje jis nebuvo tiriamas ir šiems pacientams gali būti padidėjusi Stivarga ekspozicija.

### Infekcijos

Stivarga susijęs su padidėjusiu infekcijos reiškinį, iš kurių kai kurie buvo mirtini, dažniu (žr. 4.8 skyrių).

Infekcijos reiškinį pablogėjimo atvejais reikia apsvarstyti gydymo Stivarga nutraukimą.

### Hemoragija

Stivarga yra susijęs su padidėjusiu hemoraginių reiškinį (kai kurie iš jų buvo mirtini) dažniu (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra kraujavimą skatinančių veiksnių ir kurie gydomi antikoagulantais (pvz., varfarinu ir fenprokumonu) ar kitokiais vaistiniai preparatais, didinančiais kraujavimo riziką, reikia stebėti kraujo ląstelių skaičių bei krešėjimo rodiklius. Prieš pradėdant gydymą Stivarga, pacientams, kuriems yra kepenų cirozė, turi būti atlikta stemplės venų išsiplėtimo atranka ir pritaikytas paskesnis gydymas pagal priežiūros standartą. Esant stipriam kraujavimui, kai būtina skubi medicininė intervencija, reikia apsvarstyti Stivarga vartojimo nutraukimą visam laikui.

### Virškinimo trakto perforacija ir fistulė

Gauta pranešimų, kad Stivarga gydomiems pacientams pasireiškė virškinimo trakto perforacija (įskaitant mirtinas pasekmes) ir fistulė (žr. 4.8 skyrių). Be to, yra žinoma, kad piktybiniais pilvo organų navikais sergantiems pacientams šie reiškiniai dažnai pasireiškia kaip ligos komplikacijos. Pacientams, kuriems išsivystė virškinimo trakto perforacija arba fistulė, rekomenduojama nutraukti Stivarga vartojimą.

### Širdies išemija ir miokardo infarktas

Stivarga yra susijęs su padidėjusiu miokardo išemijos ir infarkto dažniu (žr. 4.8 skyrių). Pacientai, sergantys nestabilia krūtinės angina arba patyrę naują krūtinės anginos priepuolį (per 3 mėn. pradėjus gydymą Stivarga), neseniai patyrę miokardo infarktą (per 6 mėn. pradėjus gydymą Stivarga) ir pacientai, kuriems nustatytas 2 arba didesnio laipsnio širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją, klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo.

Pacientus, kurių anamnezėje – išeminė širdies liga, reikia stebėti dėl galimų miokardo išemijos požymių ir simptomų. Pacientams, kuriems išsivysto širdies išemija ir (arba) miokardo infarktas, rekomenduojama laikinai nutraukti gydymą Stivarga, kol pagerės jų būklė. Sprendimą atnaujinti gydymą Stivarga reikia pagrįsti kruopščiu individualiu laukiamos naudos ir rizikos įvertinimu. Jeigu paciento būklė nepagerėja, Stivarga vartojimą reikia nutraukti visam laikui.

### Laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)

Gauta pranešimų, kad Stivarga gydomiems pacientams pasireiškė laikinos užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES) (žr. 4.8 skyrių). LUES požymiams bei simptomams priskiriami traukuliai, galvos skausmas, pakenkta psichinė būklė, regėjimo sutrikimai ar žievinis aklumas, susijęs arba nesusijęs su hipertenzija. LUES diagnozei patvirtinti reikia atlikti smegenų vaizdinį tyrimą. Pacientams, kuriems pasireiškia LUES, rekomenduojama nutraukti gydymą Stivarga ir gydyti hipertenziją bei taikyti pagalbines gydymo priemones kitiems simptomams palengvinti.

### Arterinė hipertenzija

Stivarga yra susijęs su padidėjusiu arterinės hipertenzijos dažniu (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą Stivarga, reikia sureguliuoti kraujospūdį. Rekomenduojama stebėti kraujospūdį ir gydyti hipertenziją remiantis standartine medicinine praktika. Sunkios ar nuolatinės hipertenzijos atvejais, be to, kad taikomos adekvačios medicininės priemonės, gydytojo nuožiūra reikia laikinai nutraukti gydymą ir (arba) sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių). Hipertenzinės krizės atveju Stivarga vartojimą reikia nutraukti.

### Žaizdos gijimo komplikacijos

Kadangi antiangiogeninių savybių turintys vaistiniai preparatai gali slopinti žaizdos gijimą arba turėti jam įtakos, todėl pacientams, kuriems atliekama didelės apimties operacija, atsargumo sumetimais rekomenduojama laikinai nutraukti Stivarga vartojimą. Sprendimas atnaujinti gydymą Stivarga po didelės apimties operacijos turi būti pagrįstas klinikiniu tinkamo žaizdos gijimo įvertinimu.

### Dermatologinis toksinis poveikis

Vartojant Stivarga, dažniausiai nustatomos dermatologinės nepageidaujamos reakcijos yra plaštakų ir pėdų odos reakcija (PPOR) arba delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas ir bėrimas (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu PPOR dažnis Stivarga gydytiems pacientams azijiečiams (ypač japonams) buvo didesnis, palyginus su europidų rasės atstovais (žr. 4.2 skyrių). PPOR profilaktikos priemonėms priskiriamas nuospaudų gydymas ir batų pagalvėlių bei pirštinių naudojimas, kad sumažėtų spaudimas padams bei delnams. PPOR gydymo priemonėms galima priskirti keratolizinius kremus (pvz., urėjos, salicilo rūgšties arba alfa hidroksilo rūgšties pagrindu pagamintus kremus, negausiai tepamus tik ant pažeistų vietų) ir drėkinamuosius kremus (gausiai tepamus) simptomams palengvinti. Reikia apsvarstyti dozės sumažinimą ir (arba) laikiną gydymo Stivarga nutraukimą, o sunkiais ar užsitęsusiais atvejais – gydymo Stivarga nutraukimą visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

### Biocheminių ir metabolinių laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Stivarga yra susijęs su padidėjusiu elektrolitų pokyčių (įskaitant hipofosfatemiją, hipokalcemiją, hiponatremiją ir hipokalemiją) ir metabolinių pokyčių (įskaitant skydliaukę stimuliuojančio hormono, lipazės ir amilazės) dažniu. Pakitimai dažniausiai būna lengvi arba vidutinio sunkumo, nesukeliantys klinikinių požymių, todėl dėl jų paprastai nereikia laikinai nutraukti gydymo ar sumažinti dozės. Gydant Stivarga, rekomenduojama stebėti biocheminius ir metabolinius rodiklius ir, jeigu reikia, pradėti tinkamą pakaitinę terapiją, remiantis standartine klinikine praktika. Užsitęsusiais atvejais arba kartojantis reikšmingiems rodiklių pokyčiams, reikia apsvarstyti laikiną gydymo Stivarga nutraukimą arba dozės sumažinimą, arba gydymo nutraukimą visam laikui (žr. 4.2 skyrių).

### Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines medžiagas

Kiekvienoje šio vaistinio preparato paros dozėje (160 mg) yra 55,8 mg natrio. Tai atitinka 3 % PSO rekomenduojamos didžiausios 2 g paros dozės suaugusiesiems. Kiekvienoje šio vaistinio preparato paros dozėje (160 mg) yra 1,68 mg lecitino (gauto iš sojų).

### Ligai specifinės atsargumo priemonės – kepenų ląstelių karcinoma (KLK)

Pagrindiniame placebo kontroliuojamame III fazės klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacientams prieš tai buvo taikomas gydymas sorafenibu. Duomenų apie pacientus, kuriems gydymas sorafenibu buvo nutrauktas dėl toksiškumo, susijusio su sorafenibu, arba kurie toleravo tik mažą sorafenibo dozę (< 400 mg per parą), nepakanka. Tokiems pacientams Stivarga toleravimas nenustatytas.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### CYP3A4 ir UGT1A9 inhibitoriai/CYP3A4 induktoriai

*In vitro* tyrimų duomenys rodo, kad regorafenibą metabolizuoja citochromas CYP3A4 ir uridindifosfato gliukuronoziltransferazė UGT1A9.

Ketokonazolas, stiprus CYP3A4 inhibitorius, vartojamas (18 parų po 400 mg) kartu su vienkartinę regorafenibo doze (160 mg 5-ąją parą) apytikriai 33 % padidino vidutinę regorafenibo ekspoziciją (AUC) ir apytikriai 90 % sumažino aktyvių metabolitų, M-2 (N-oksido) ir M-5 (N-oksido bei N-desmetilo), vidutinę ekspoziciją. Rekomenduojama vengti kartu vartoti stiprius CYP3A4 inhibitorius (t. y. klaritromiciną, greipfrutų sultis, itrakonazolą, ketokonazolą, pozakonazolą, telitromiciną ir vorikonazolą), nes jų poveikis regorafenibo bei jo metabolitų ekspozicijai, susidarius pusiausvyros koncentracijai, neištirtas.

Gydant regorafenibu, reikia vengti kartu skirti stiprių UGT1A9 inhibitorių (pvz., mefenamo rūgšties, diflunisalio ir niflumo rūgšties), nes jų poveikis regorafenibo bei jo metabolitų ekspozicijai, susidarius pusiausvyros koncentracijai, neištirtas.

Rifampicinas, stiprus CYP3A4 induktorius, vartojamas (9 paras po 600 mg) kartu su vienkartinė regorafenibo doze (160 mg 7-ąją parą) apytikriai 50 % sumažino regorafenibo AUC ir 3-4 kartus padidino aktyvaus jo metabolito M-5 vidutinę ekspoziciją, o aktyvaus metabolito M-2 ekspozicijos nepakeitė. Kiti stiprūs CYP3A4 induktoriai (t. y. fenitoinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir jonažolė) taip pat gali sustiprinti regorafenibo metabolizmą. Reikia vengti vartoti stiprius CYP3A4 induktorius arba reikia apsvarstyti galimybę kartu skirti alternatyvų vaistinių preparatą, kuris nesukelia arba sukelia labai nežymią CYP3A4 indukciją.

#### UGT1A1 ir UGT1A9 substratai

*In vitro* tyrimų duomenys rodo, kad regorafenibas ir jo aktyvus metabolitas M-2 slopina gliukuronizavimą dalyvaujant UGT1A1 ir UGT1A9, o M-5 slopina tik UGT1A1, esant koncentracijai, kuri atitinka pusiausvyros koncentraciją *in vivo*. Regorafenibas, kurio vartojimas buvo nutrauktas likus 5 paroms iki irinotekano vartojimo, apytikriai 44 % padidino SN-38 (UGT1A1 substrato ir aktyvaus irinotekano metabolito) AUC. Be to, irinotekano AUC apytikriai padidėjo 28 %. Tai rodo, kad kartu skiriamas regorafenibas gali padidinti UGT1A1 ir UGT1A9 substratų sisteminę ekspoziciją.

#### Krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast cancer resistance protein, BCRP*) ir P-glikoproteino substratai

Prieš vartojant vienkartinę 5 mg rozuvastatino, BCRP substrato, dozę, paskyrus regorafenibo (14 parų po 160 mg), nustatyta, kad rozuvastatino vidutinė ekspozicija (AUC) padidėjo 3,8 karto, o didžiausioji koncentracija ( $C_{max}$ ) – 4,6 karto.

Tai parodo, kad kartu vartojamas regorafenibas gali padidinti kitų BCRP substratų (pvz. metotreksato, fluvastatino, atorvastatino) koncentraciją plazmoje. Todėl rekomenduojama atidžiai stebėti, ar pacientams neatsiranda padidėjusios BCRP substratų ekspozicijos požymių arba simptomų.

Klinikiniai duomenys rodo, kad regorafenibas neturi įtakos digoksino farmakokinetikai, todėl gali būti vartojamas kartu su P-glikoproteino substratais, tokiais kaip digoksinas, nepasireiškiant kliniškai reikšmingai vaistų sąveikai.

#### P-glikoproteino ir BCRP inhibitoriai/P-glikoproteino ir BCRP induktoriai

*In vitro* tyrimai rodo, kad veiklieji metabolitai M-2 ir M-5 yra P-glikoproteino ir BCRP substratai. BCRP ir P-glikoproteino inhibitoriai ir induktoriai gali veikti M-2 ir M-5 ekspoziciją. Šių duomenų klinikinė reikšmė nežinoma (taip pat žr. 5.2 skyrių).

#### CYP izoformos selektyvūs substratai

*In vitro* tyrimų duomenys rodo, kad regorafenibas yra citochromų CYP2C8 ( $K_i$  reikšmė 0,6 mikromolio), CYP2C9 ( $K_i$  reikšmė 4,7 mikromolių), CYP2B6 ( $K_i$  reikšmė 5,2 mikromolių) konkurencinis inhibitorius, esant koncentracijai, atitinkančiai pusiausvyros koncentraciją *in vivo* (didžiausia koncentracija plazmoje 8,1 mikromolių). *In vitro* CYP3A4 ( $K_i$  reikšmė 11,1 mikromolių) ir CYP2C19 ( $K_i$  reikšmė 16,4 mikromolių) slopinimo stiprumas buvo mažiau išreikštas.

Klinikinio substratų tyrimo metu buvo vertinamas regorafenibo, skiriamo po 160 mg 14 parų, poveikis šių substratų farmakokinetikai: CYP2C8 (rozigli tazono), CYP2C9 (S-varfarino), CYP 2C19 (omeprazolo) ir CYP3A4 (midazolamo).

Farmakokinetikos duomenys rodo, kad regorafenibą galima vartoti kartu su CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 ir CYP2C19 substratais, nesant klinikiniu požiūriu reikšmingos sąveikos (žr. 4.4 skyrių).

#### Antibiotikai

Koncentracijos ir laiko kreivė rodo, kad regorafenibas ir jo metabolitai gali dalyvauti enterohepatinėje cirkuliacijoje (žr. 5.2 skyrių). Kartu skiriamas blogai absorbuojamas antimikrobinis preparatas neomicinas, vartojamas virškinimo trakto mikrofloros naikinimui ir galintis sutrikdyti enterohepatinę regorafenibo cirkuliaciją, neturėjo poveikio regorafenibo ekspozicijai, tačiau aktyvių metabolitų M-2 ir M-5, kurių farmakologinis aktyvumas *in vivo* ir *in vitro* panašus į regorafenibo, ekspozicija sumažėjo apytikriai 80 %. Šios sąveikos su neomicinu klinikinė reikšmė nežinoma, tačiau tai gali



lemti sumažėjusį regorafenibo veiksmingumą. Farmakokinetinės sąveikos su kitais antibiotikais neištirtos.

#### Tulžies rūgštis sujungiančios medžiagos

Tikėtina, kad regorafenibas, M–2 ir M–5, dalyvauja enterohepatinėje cirkuliacijoje (žr. 5.2 skyrių). Galima tulžies rūgštis sujungiančių medžiagų, pvz., kolestiramino ir cholestagelio, sąveika su regorafenibu: šios rūgštys sudaro netirpius junginius, kurie gali trikdyti absorbciją (arba reabsorbciją), ir taip potencialiai sumažinti regorafenibo ekspoziciją. Klinikinė šios sąveikos reikšmė nežinoma, bet tai gali sumažinti regorafenibo veiksmingumą.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys/Vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingas moteris reikia informuoti, kad regorafenibas gali pakenkti vaisiui.

Vaisingos moterys ir vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 8 savaites pabaigus gydymą.

#### Nėštumas

Duomenų apie regorafenibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Remiantis regorafenibo veikimo mechanizmu, įtariama, kad skiriamas nėštumo metu jis sukeltų kenksmingą poveikį vaisiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Stivarga nėštumo metu vartoti negalima, nebent tai neabejotinai būtina ir buvo kruopščiai įvertinta nauda motinai bei pavojus vaisiui.

#### Žindymas

Nežinoma, ar regorafenibas arba jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Regorafenibas arba jo metabolitai išsiskiria į žiurkių pieną. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Regorafenibas gali sukelti kenksmingą poveikį naujagimių augimui ir vystymuisi (žr. 5.3 skyrių).

Gydymo Stivarga metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Duomenų apie Stivarga poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atliktų tyrimų rezultatai parodė, kad regorafenibas gali pabloginti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Stivarga poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Jei, gydant Stivarga, pacientas patiria simptomus, dėl kurių pablogėja gebėjimas susikaupti arba reakcija, rekomenduojama nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šis poveikis praeis.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Bendri Stivarga saugumo duomenys yra paremti klinikinių tyrimų rezultatais, gautais tiriant daugiau kaip 4800 gydytų pacientų, įskaitant placebo kontroliuojamo tyrimo III fazės duomenis apie 636 metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu (GTŽV) sergančius pacientus, 132 pacientus, kuriems nustatyti virškinimo trakto stromos navikai (VTSN) ir 374 pacientus, sergančius kepenų ląstelių karcinoma (KLK).

Regorafenibo saugumo duomenys šiuose tyrimuose atitinka III B fazės tyrimo, atlikto su 2 872 pacientais, kurie sirgo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu, progresavusiu pritaikius standartinį gydymą, metu gautus saugumo duomenis.

Pacientams, vartojantiems Stivarga, **sunkiausias** nepageidaujamos reakcijos yra sunkus kepenų pažeidimas, hemoragija, virškinimo trakto perforacija ir infekcija.

Pacientams, vartojantiems Stivarga, **dažniausiai** nustatomos nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 30\%$ ) yra skausmas, plaštakų ir pėdų odos reakcija, astenija/nuovargis, viduriavimas, sumažėjęs apetitas ir suvalgomo maisto kiekis, hipertenzija ir infekcija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikinių tyrimų metu Stivarga gydytiems pacientams, pateikiamos 3 lentelėje. Jos yra klasifikuojamos pagal organų sistemų klases. Tam tikros reakcijos ir jos sinonimo bei susijusių būklių apibūdinimui naudojamas tinkamiausias MedDRA terminas. Nepageidaujamos reakcijos grupuojamos pagal dažnį. Dažnio grupės apibūdinamos taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $> 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

**3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos (NR), nustatytos klinikinių tyrimų metu Stivarga gydytiems pacientams**

Organų sistemų klasė (MedDRA)	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija*			
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (įskaitant cistas ir polipus)				Keratoakantoma/ odos plokščialąstelinė karcinoma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Trombocitopenija, anemija	Leukopenija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjusio jautrumo reakcija	
Endokrininiai sutrikimai		Hipotirozė		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas ir suvalgomo maisto kiekis	Hipokalemija, hipofosfatemija, hipokalcemija, hiponatremija, hipomagnezemija, hiperurikemija, dehidratacija		
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, tremoras, periferinė neuropatija		Laikinas užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES)
Širdies sutrikimai			Miokardo infarktas, miokardo išemija	
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragija*, hipertenzija		Hipertenzinė krizė	

<b>Organų sistemų klasė (MedDRA)</b>	<b>Labai dažnas</b>	<b>Dažnas</b>	<b>Nedažnas</b>	<b>Retas</b>
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Disfonija			
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, stomatitas, vėmimas, pykinimas	Skonio sutrikimai, burnos sausmė, gastroezofaginis refliuksas, gastroenteritas	Virškinimo trakto perforacija*, virškinimo trakto fistulė, pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Hiperbilirubinemija, padidėjęs transaminazių aktyvumas		Sunkus kepenų pažeidimas*#	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Plaštakų ir pėdų odos reakcija**, bėrimas	Alopecija, sausa oda, eksfoliacinis bėrimas	Nagų sutrikimai, daugiaformė eritema	Stivenso–Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmai		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Proteinurija		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija/ nuovargis, skausmas, karščiavimas, gleivinių uždegimas			
Tyrimai	Svorio netekimas	Amilazės aktyvumo padidėjimas, lipazės aktyvumo padidėjimas, pakitęs tarptautinis normalizuotas santykis		

\* buvo pranešta apie mirties atvejus

\*\* pagal MedDRA terminologiją: delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas

# pagal tarptautinės DILI ekspertų darbo grupės nustatytus vaistinio preparato sukeliama kepenų pažeidimo (angl. *drug-induced liver injury*, DILI) kriterijus

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Daugeliu sunkių kepenų pažeidimų atvejų per 2 pirmuosius gydymo mėnesius prasidėjo kepenų funkcijos sutrikimas, apibūdinamas kaip hepatoceliulino pobūdžio pažeidimas su transaminazės aktyvumo padidėjimu, > 20 kartų viršijančiu VNR, ir vėliau pasireiškusi bilirubino koncentracijos padidėjimu. Klinikinių tyrimų metu dažnesnis sunkių kepenų pažeidimų, pasibaigusių mirtimi, pasireiškimas buvo pastebėtas Stivarga gydytiems japonams pacientams (~1,5 %), lyginant juos su pacientais ne japonais (< 0,1 %).

Placebu kontroliuojamų III fazės tyrimų metu bendras hemoragijų dažnis sudarė 18,2 % pacientams, gydytiems Stivarga, ir 9,5 % pacientams, vartojusiems placebo. Stivarga gydytiems pacientams kraujavimo reiškiniai dažniausiai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo (1 ir 2 laipsnio: 15,2 %); daugiausiai tai buvo kraujavimas iš nosies (6,1 %). Mirties atvejai Stivarga gydytiems pacientams buvo nedažni (0,7 %) ir susiję su galvos smegenų, kvėpavimo, virškinimo trakto, lytinių ir šlapimo takų pažeidimais.

Placebu kontroliuojamų III fazės tyrimų metu pacientams, gydytiems Stivarga, infekcijos pasireiškė dažniau negu placebo vartojusiems pacientams (visų laipsnių: 31,6 % palyginti su 17,2 %). Stivarga gydytiems pacientams pasireiškusios infekcijos dažniausiai buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (1 ir 2 laipsnio: 23,0 %); tai buvo šlapimo takų infekcijos (5,7 %), nazofaringitas (4,0 %), gleivinių bei odos ir sisteminės grybelinės infekcijos (3,3 %) ir pneumonija (2,6 %). Su infekcija susijusių mirties atvejų, iš kurių dauguma buvo susiję su kvėpavimo takų reiškiniais, dažniau pasireiškė Stivarga gydytiems pacientams (1,0 %), palyginti su pacientais, vartojusiais placebo (0,3 %).

Placebu kontroliuojamų III fazės tyrimų metu pacientams, gydytiems Stivarga, bendras plaštakų ir pėdų odos reakcijos dažnis buvo didesnis, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (visų laipsnių: 51,4 % lyginant su 6,5 % GTŽV, 66,7 % lyginant su 15,2 % VTSN ir 51,6 % lyginant su 7,3 % KLK). Tyrimų metu plaštakų ir pėdų odos reakcijos Stivarga gydytiems pacientams dažniausiai pasireiškė per pirmąjį gydymo ciklą ir buvo lengvos arba vidutinio sunkumo (1 ir 2 laipsnio: 34,3 % GTŽV, 44,7 % VTSN ir 39,3 % KLK). 3 laipsnio plaštakų ir pėdų odos reakcijų dažnis sudarė 17,1 % (GTŽV), 22,0 % (VTSN) ir 12,3 % KLK. Bendras tyrimų metu nustatytas plaštakų ir pėdų odos reakcijos dažnis Stivarga gydytiems pacientams azijiečiams buvo didesnis (74,8 % GTŽV, 88,2 % VTSN ir 67,1 % KLK), palyginti su kitomis etninėmis grupėmis. 3 laipsnio plaštakų ir pėdų odos reakcijų dažnis azijiečiams sudarė 20,5 % (GTŽV), 23,5 % (VTSN) ir 13,5 % (KLK) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Placebu kontroliuojamų III fazės klinikinių tyrimų metu Stivarga gydytiems pacientams bendras hipertenzijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (29,6 % palyginti su 7,5 % GTŽV, 60,6 % palyginti su 25,8 % VTSN ir 31,0 % palyginti su 6,2 % KLK). Dauguma hipertenzijos atvejų Stivarga gydytiems pacientams pasireiškė per pirmąjį gydymo ciklą ir buvo lengvi arba vidutinio sunkumo (1 ir 2 laipsnio: 20,9 % GTŽV, 31,8 % VTSN ir 15,8 % KLK). 3 laipsnio hipertenzijos dažnis buvo 8,7 % (GTŽV), 28,0 % (VTSN) ir 15,2 % (KLK). VTSN tyrimo metu nustatytas vienas 4 laipsnio hipertenzijos atvejis.

Placebu kontroliuojamų III fazės klinikinių tyrimų metu bendras proteinurijos, kurią reikėjo skubiai gydyti, dažnis buvo 9,1 % Stivarga gydytiems pacientams, palyginti su 1,9 % placebo vartojusiems pacientams. Apie 35,6 % šių atvejų Stivarga grupėje ir 54,5 % placebo grupėje buvo pranešta kaip apie neišgydytus.

Visų klinikinių tyrimų metu širdies sutrikimų reiškiniai (visų laipsnių) dažniau (13,7 % palyginti su 6,5 %) nustatyti 75 metų ar vyresniems Stivarga gydytiems pacientams (N = 410), nei jaunesniems kaip 75 metų Stivarga gydytiems pacientams (N = 4108).

#### Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai, nustatyti placebo kontroliuojamo III fazės tyrimų metu, pateikiami 4 lentelėje ir 4a lentelėje (taip pat žr. 4.4 skyrių).

**4 lentelė: Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai, nustatyti metastaziniu GTŽV (CORRECT), VTSN (GRID) ir KLK (RESORCE) sergantiems pacientams placebo kontroliuojamų III fazės tyrimų metu**

Laboratoriniai parametrai (% tirtų mėginių)	mGTŽV (CORRECT)				VTSN (GRID)				KLK (RESORCE)			
	Stivarga plius GPT (n = 500)	Placebas plius GPT (n = 253)	Stivarga plius GPT (n = 500)	Placebas plius GPT (n = 253)	Stivarga plius GPT (n = 132)	Placebas plius GPT (n = 66)	Stivarga plius GPT (n = 132)	Placebas plius GPT (n = 66)	Stivarga plius GPT (n = 374)	Placebas plius GPT (n = 193)	Stivarga plius GPT (n = 374)	Placebas plius GPT (n = 193)
	Laipsnis <sup>a</sup>				Laipsnis <sup>b</sup>				Laipsnis <sup>b</sup>			
	Visų laipsniai %		3 arba 4 laipsnis %		Visų laipsniai %		3 arba 4 laipsnis %		Visi laipsniai %		3 arba 4 laipsnis %	
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>												
Sumažėjęs hemoglobino kiekis	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Sumažėjęs trombocitų skaičius	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Sumažėjęs neutrofilų skaičius	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Sumažėjęs limfocitų skaičius	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>												
Sumažėjęs kalcio kiekis	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Sumažėjęs kalio kiekis	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Sumažėjęs fosfatų kiekis	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>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>												
Padidėjęs bilirubino kiekis	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Padidėjęs AST aktyvumas	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Padidėjęs ALT aktyvumas	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>Inkstų ir šlapimo taroiteinurijakų sutrikimai</b>												
Proteinurija	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>Tyrimai</b>												
Padidėjęs TNS*	23,7	16,6	4,2	1,6	9,3	12,5	1,6	4,7	44,4	35,4	0,7	2,1
Padidėjęs lipazės aktyvumas	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Padidėjęs amilazės aktyvumas	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

<sup>a</sup> Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai (angl. *Common Terminology. Criteria for Adverse Events, CTCAE*), 3.0 versija

<sup>b</sup> Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai (angl. *Common Terminology. Criteria for Adverse Events, CTCAE*), 4.0 versija

\* Tarptautinis normalizuotas santykis

GPT = geriausia palaikomoji terapija

Palyginus su tarptautiniu III fazės GTŽV tyrimu (CORRECT), kuriame daugiausiai (~80 %) dalyvavo europidų rasės atstovų, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo pasireiškimo dažnis Stivarga gydytiems pacientams buvo didesnis azijiečių III fazės GTŽV tyrimo (CONCUR), kuriame daugiausia (> 90 %) dalyvavo Rytų Azijos pacientai.

**4a lentelė. Vaistinių preparatų vartojimo sukelti laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai, nustatyti metastaziniu GTŽV sergantiems pacientams placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo metu (CONCUR)**

Laboratoriniai parametrai, (% pagal ištirtus mėginius)	Stivarga plus GPT <sup>§</sup> (N = 136)			Placebas plus GPT <sup>§</sup> (N = 68)		
	Visi laipsniai*	3 laipsniai*	4 laipsniai*	Visi laipsniai*	3 laipsniai*	4 laipsniai*
Padidėjęs bilirubino kiekis	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Padidėjęs AST aktyvumas	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Padidėjęs ALT aktyvumas	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

<sup>§</sup> Geriausia palaikomoji terapija

\* Bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijai (angl. *Common Terminology. Criteria for Adverse Events, CTCAE*), 4.0 versija

Placebu kontroliuojamų III fazės tyrimų metu, atlikus skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) tyrimus, 34,6 % Stivarga gydytų pacientų ir 17,2 % placebo vartojusių pacientų buvo nustatyti VNR viršijantys rodikliai. Daugiau kaip 4 kartus VNR viršijantis SSH rodiklis nustatytas 6,5 % Stivarga vartojusių pacientų ir 1,3 % placebo vartojusių pacientų. Mažesnė už apatinę normos ribą (< ANR) laisvo trijoditironino (FT3) koncentracija nustatyta 29,2 % Stivarga gydytų pacientų ir 20,4 % placebo vartojusių pacientų; < ANR laisvo tiroksino (FT4) koncentracija – 8,1 % Stivarga gydytų pacientų ir 5,6 % placebo vartojusių pacientų. Iš viso apytikriai 4,6 % Stivarga gydytų pacientų išsivystė hipotirozė, dėl kurios prireikė taikyti pakeičiamąją hormonų terapiją.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

**4.9 Perdozavimas**

Didžiausia kliniškai ištirta Stivarga dozė yra 220 mg per parą. Vartojant šią dozę, dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo dermatologiniai reiškiniai, disfonija, viduriavimas, gleivinės uždegimas, burnos sausmė, sumažėjęs apetitas, hipertenzija ir nuovargis.

Perdozavus Stivarga, specifinio priešnuodžio nėra. Įtarus perdozavimą, Stivarga vartojimą būtina nedelsiant nutraukti, o sveikatos priežiūros specialistas turi pradėti taikyti geriausią palaikomąją terapiją ir stebėti pacientą, kol klinikinė būklė stabilizuosis.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01XE21.

#### Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Regorafenibas yra geriamasis navikus deaktyvuojantis vaistinis preparatas, kuris stipriai blokuoja daugelį proteinkinazių, įskaitant kinazes, dalyvaujančias naviko angiogenezeje (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenezeje (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>), metastazavime (VEGFR3, PDGFR, FGFR) ir naviko atsparume (CSF1R). Regorafenibas ypač slopina pagrindinį virškinimo trakto stromos navikų onkogeninį aktyvumą – mutavusią KIT ir taip blokuoja navikinių ląstelių proliferaciją. Iki klinikinių tyrimų metu, taikant plataus spektro navikų modelius, įskaitant gaubtinės ir tiesiosios žarnų, virškinimo trakto stromos ir kepenų ląstelių navikui taikytus modelius, kurie tikėtina yra pagrįsti antiangiogeniniu ir antiproliferaciniu poveikiu, buvo nustatytas stiprus antinavikinis regorafenibo aktyvumas. Be to, nustatyta, kad regorafenibas sumažina su naviku susijusių makrofagų koncentraciją ir pasižymi antimetastaziniu poveikiu *in vivo*. Pagrindinių žmogaus organizme susidarantių metabolitų (M-2 ir M-5) veiksmingumas *in vitro* ir *in vivo* modeliuose buvo panašus kaip ir regorafenibo.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Metastazinis gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžys (GTŽV)*

Klinikinis Stivarga veiksmingumas ir saugumas buvo vertintas tarptautinio, daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (CORRECT) metu pacientams, sergantiems metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, kuris progresavo po nesėkmingo standartinio gydymo.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas neprogresuojant ligai (INL), objektyvus poveikio navikui dažnis (OPND) ir ligos kontroliavimo dažnis (LKD).

Iš viso 760 pacientų atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti santykiu 2:1, kad 3 gydymo savaites (po kurių daroma 1 savaitės pertrauka) kartą per parą vartotų 160 mg geriamojo regorafenibo (4 Stivarga tabletės, kurių kiekvienoje yra po 40 mg regorafenibo) (N = 505) ir kartu gautų geriausią palaikomąją terapiją (GPT) arba vartotų placebo (N = 255) ir kartu gautų GPT. Vidutinė suvartota regorafenibo paros dozė buvo 147 mg.

Pacientai tęsė gydymą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Užregistravus 432 mirties atvejus, buvo atlikta iš anksto numatyta tarpinė veiksmingumo analizė. Tyrimas buvo atkoduotas po to, kai šios planuotos bendrojo išgyvenamumo tarpinės analizės rezultatai peržengė iš anksto pasirinktą veiksmingumo ribą.

760 atsitiktinės atrankos būdu parinktų pacientų amžiaus mediana buvo 61 metai, 61 % pacientų sudarė vyrai, 78 % pacientų – europidų rasės atstovai. Prieš atliekant tyrimą, visų pacientų aktyvumo būklė (AB) buvo vertinama 0 arba 1 balu pagal ECOG. Gydant Stivarga, 11,4 % pacientų buvo nustatyta AB  $\geq 2$ . Šių pacientų vidutinė gydymo trukmė, paros dozė, dozės keitimo ir sumažinimo dažnis buvo panašus kaip ir placebo gavusių pacientų, kurių AB  $\geq 2$  (8,3 %). Daugumai pacientų, kurių AB  $\geq 2$ , dėl progresuojančios ligos gydymas buvo nutrauktas. Pirminė ligos lokalizacija buvo gaubtinė žarna (65 %), tiesioji žarna (29 %) arba abi minėtos lokalizacijos (6 %). Įtraukimo į tyrimą metu KRAS mutacija buvo užregistruota 57 % pacientų.

Daugumai pacientų (52 %) anksčiau buvo taikyti ne daugiau kaip 3 gydymo nuo metastazinės ligos ciklai. Pacientams buvo taikyta fluoropirimidino chemoterapija, anti-VEGF terapija ir, jeigu buvo diagnozuotas KRAS laukinio tipo vėžys, – anti-EGFR terapija.

Stivarga vartojimas, kartu taikant GPT, palyginti su placebo (kartu taikant GPT), reikšmingai pailgino išgyvenamumą: p reikšmė, apskaičiuota pagal stratifikuotą *log rank* testą, 0,005178, rizikos santykis 0,774 [95 % PI 0,636; 0,942], bendrojo išgyvenamumo mediana: 6,4 mėnesio palyginti su 5,0 mėnesiais (žr. 5 lentelę ir 1 pav.). Išgyvenamumas neprogresuojant ligai buvo reikšmingai ilgesnis pacientams, kurie gavo Stivarga kartu su GPT (rizikos santykis: 0,494,  $p < 0,000001$ , žr. 5 lentelę). Poveikio (visiško arba dalinio) dažnis Stivarga gydytiems pacientams ir placebo gavusiems pacientams atitinkamai buvo 1% ir 0,4 % ( $p = 0,188432$ , vienpusė). LKD (visiško poveikio, dalinio poveikio arba ligos stabilizavimo) Stivarga gydytiems pacientams buvo reikšmingai didesnis (41,0 % palyginti su 14,9 %,  $p < 0,000001$ , vienpusė).

### 5 lentelė: CORRECT tyrimo veiksmingumo rezultatai

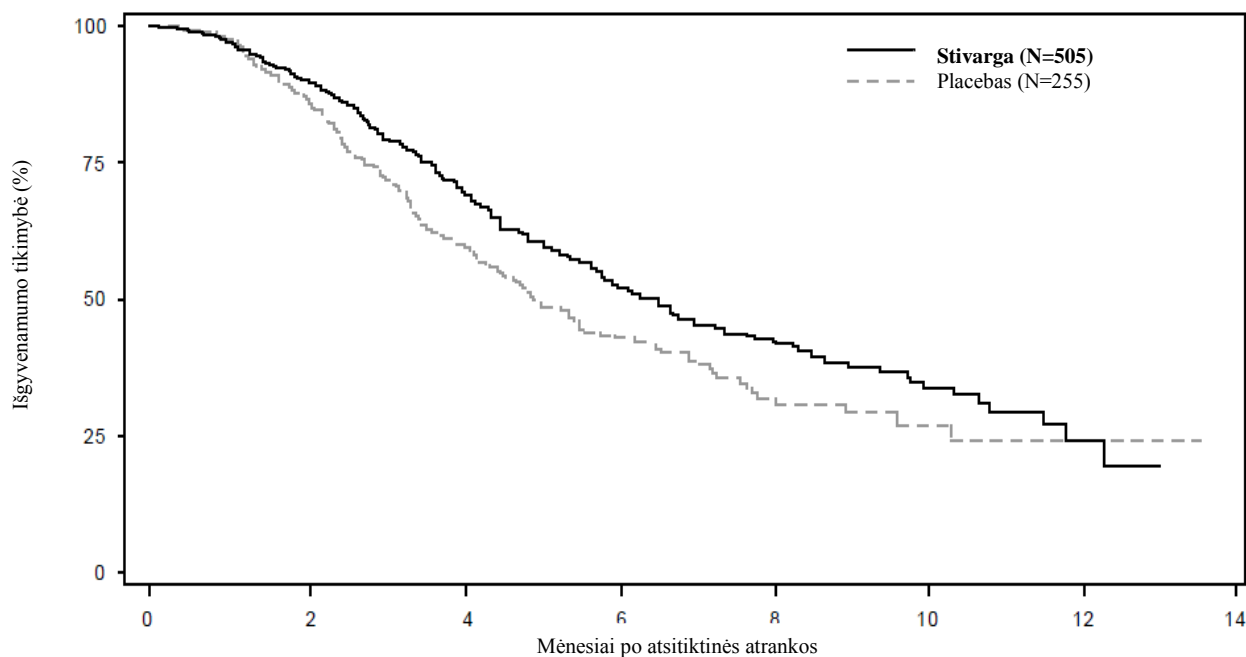
Veiksmingumo rodiklis	Rizikos santykis* (95 % PI)	P-reikšmė (vienpusė)	Mediana (95 % PI)	
			Stivarga plus GPT <sup>§</sup> (N = 505)	Placebas plus GPT <sup>§</sup> (N = 255)
BI	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 mėnesio (5,9; 7,3)	5,0 mėnesiai (4,4; 5,8)
INL**	0,494 (0,419; 0,582)	< 0,000001	1,9 mėnesio (1,9; 2,1)	1,7 mėnesio (1,7; 1,7)

<sup>§</sup> Geriausia palaikomoji terapija

\* Rizikos santykis < 1 Stivarga naudai

\*\* remiantis tyrėjo pateiktu poveikio navikui vertinimu

### 1 pav. BI Kaplan-Meier kreivė



Rizikos grupės pacientai	352	187	93	33	7
Stivarga	150	75	32	9	3
Placebas					

BI ir INL pogrupių analizė pagal amžių (< 65; ≥ 65), lytį, ECOG aktyvumo būklę, pirminę ligos lokalizaciją, laiką, kai pirmą kartą diagnozuotos metastazės, ankstesnį priešvėžinį gydymą, ankstesnių eilių gydymą nuo metastazių ir pagal KRAS geno mutacijos būseną parodė gydymo regorafenibu poveikio pranašumą prieš placebo.

Pogrupių analizės rezultatai pagal iš anksto nustatytą KRAS geno mutacijos būklę parodė, kad, vertinant gydymo poveikį bendrajam išgyvenamumui, KRAS laukinio tipo vėžiu sergantiems



pacientams regorafenibas buvo pranašesnis negu placebo, tuo tarpu pacientams, sergantiems KRAS geno mutaciją turinčiu vėžiu, šis poveikis buvo silpnesnis (remiantis gautais skaičiais). Vertinant išgyvenamumą neprogresuojant ligai, regorafenibas buvo pranašesnis nepaisant KRAS mutacijos būklės. Vertinant BI, pacientams, sergantiems KRAS laukinio tipo vėžiu, rizikos santykis (95 % PI) buvo 0,653 (0,476-0,895), o pacientams, sergantiems KRAS geno mutaciją turinčiu vėžiu – 0,867 (0,670-1,123), ir šie rezultatai neįrodo gydymo poveikio heterogeniškumo (sąveikos testo rezultatai nereikšmingi). Vertinant INL, pacientams, sergantiems KRAS laukinio tipo vėžiu, rizikos santykis (95 % PI) buvo 0,475 (0,362-0,623), o pacientams, sergantiems KRAS geno mutaciją turinčiu vėžiu – 0,525 (0,425-0,649).

Stivarga veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti antrojo III fazės, tarptautinio, daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo (CONCUR) metu 204 anksčiau gydytiems pacientams azijiečiams (> 90 % sudarė Rytų azijiečių), sergantiems metastaziniu gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiu, kuris progresavo po nesėkmingos chemoterapijos fluoropirimidino preparatais. Tik 59,5 % pacientų, dalyvavusių CONCUR tyrime, anksčiau taip pat buvo gydomi VEGF arba EGFR veikiančiais preparatais. Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Stivarga vartojimas, kartu taikant GPT, palyginus su placebo (kartu taikant GPT), reikšmingai pailgino išgyvenamumą: rizikos santykis 0,550 ( $p = 0,000159$  stratifikuotas *log rank* testas), bendrojo išgyvenamumo mediana 8,8 mėnesio, palyginus su 6,3 mėnesiais [95 % PI 0,395; 0,765]. Išgyvenamumas neprogresuojant ligai (INL) taip pat buvo reikšmingai ilgesnis pacientams, kurie gavo Stivarga kartu su GPT (rizikos santykis: 0,311,  $p < 0,000001$ ), INL mediana 3,2 mėnesio vartojant Stivarga palyginti su 1,7 mėnesio vartojant placebo. Stivarga kartu su GPT vartojimo saugumo duomenys, gauti CONCUR tyrimo metu, atitiko saugumo duomenis, gautus CORRECT tyrimo metu.

#### *Virškinimo trakto stromos navikai (VTSN)*

Klinikinis Stivarga veiksmingumas ir saugumas buvo vertintas tarptautinio, daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (GRID) metu pacientams, kuriems nustatyti virškinimo trakto stromos navikai (VTSN), anksčiau gydyti 2 tirozinkinazės inhibitoriais (imatinibu ir sunitinibu).

Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties – išgyvenamumo neprogresuojant ligai (INL) – analizė buvo atlikta po 144 INL reiškinių (centrinis koduotas įvertinimas). Be to, buvo vertinamos antrinės vertinamosios baigtys, įskaitant laiką iki progresavimo (LLP) ir bendrąjį išgyvenamumą (BI) (tarpinė analizė).

Iš viso 199 pacientai, kuriems nustatyti VTSN, atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti santykiu 2:1, kad 3 gydymo savaites (po kurių daroma 1 savaitės pertrauka) kartą per parą vartotų 160 mg geriamojo regorafenibo ir kartu per burną gautų geriausią palaikomąją terapiją (GPT; N = 133) arba vartotų placebo ir kartu gautų GPT (N = 66). Vidutinė suvartota regorafenibo paros dozė buvo 140 mg.

Pacientai tęsė gydymą iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Placebą vartojantiems pacientams, kuriems liga progresavo, buvo siūloma vartoti regorafenibą atvirojo (neužkoduoto) tyrimo būdu (kryžminis pasirinkimas). Regorafenibą vartojantiems pacientams, kuriems liga progresavo ir kuriems, tyrėjo nuomone, gydymas regorafenibu buvo kliniškai naudingas, buvo siūloma galimybė toliau vartoti regorafenibą atvirojo (neužkoduoto) tyrimo būdu.

199 atsitiktinės atrankos būdu parinktų pacientų amžiaus mediana buvo 58 metai, 64 % pacientų sudarė vyrai, 68 % pacientų – europidų rasės atstovai ir prieš atliekant tyrimą visų pacientų aktyvumo būklė (AB) buvo vertinama 0 arba 1 balu pagal ECOG. Bendra laiko nuo paskutinio progresavimo ar atkryčio iki atsitiktinės atrankos mediana buvo 6 savaitės.

Regorafenibo vartojimas, kartu taikant GPT, palyginti su placebo (kartu taikant GPT), reikšmingai pailgino INL: rizikos santykis (RS) buvo 0,268 [95 % PI 0,185; 0,388] ir INL mediana – 4,8 mėnesio palyginti su 0,9 mėnesio ( $p < 0,000001$ ). Santykinė ligos progresavimo arba mirties rizika

regorafenibu gydytiems pacientams sumažėjo maždaug 73,2 %, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (žr. 6 lentelę, 2 pav.). INL padidėjimas buvo nuoseklus, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, geografinio regiono, anksčiau pasirinkto gydymo, ECOG AB.

Laikas iki ligos progresavimo (LLP) buvo reikšmingai ilgesnis pacientams, vartojusiems regorafenibą ir kartu gavusiems GPT nei vartojusiems placebo (kartu taikant GPT): rizikos santykis buvo 0,248 [95 % PI 0,170; 0,364] ir LLP mediana - 5,4 mėnesio palyginti su 0,9 mėnesio ( $p < 0,000001$ ) (žr. 6 lentelę).

BI RS buvo 0,772 (95 % PI, 0,423; 1,408;  $p = 0,199$ ; BI mediana nepasiekta nė vienoje grupėje); 85 % pacientų, kurie pradžioje atsitiktinės atrankos būdu buvo priskirti placebo grupei, po ligos progresavimo buvo gydomi regorafenibu (žr. 6 lentelę, 3 pav.).

**6 lentelė. GRID tyrimo veiksmingumo rezultatai**

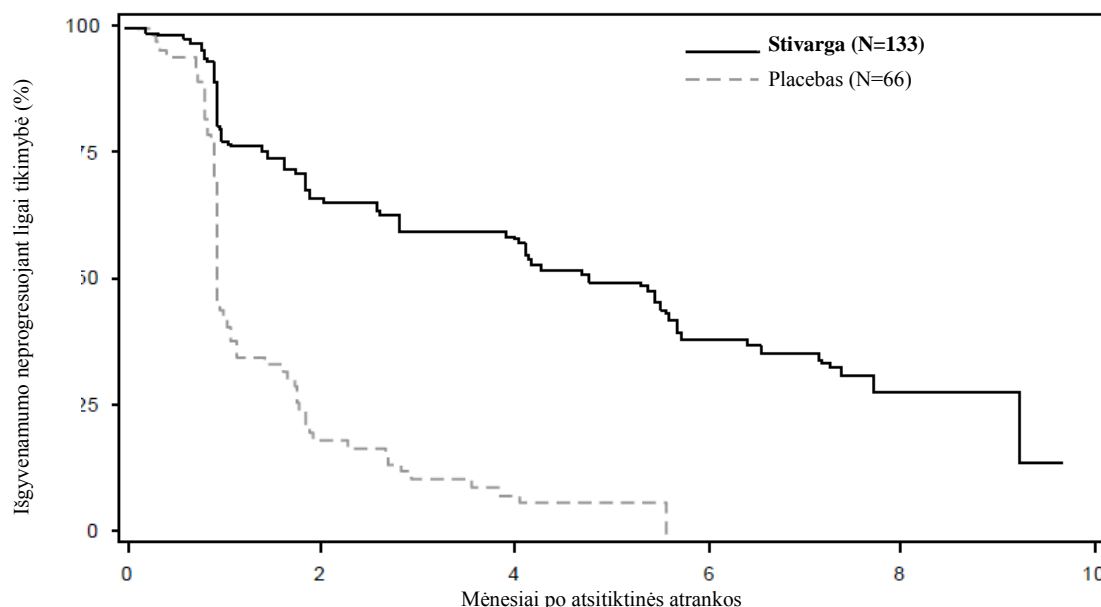
Veiksmingumo rodiklis	Rizikos santykis* (95 % PI)	P-reikšmė (vienpusė)	Mediana (95 % PI)	
			Stivarga plius GPT <sup>§</sup> (N = 133)	Placebas plius GPT <sup>§</sup> (N = 66)
INL	0,268 (0,185; 0,388)	< 0,000001	4,8 mėnesio (4,0; 5,7)	0,9 mėnesio (0,9; 1,1)
LLP	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 mėnesio (4,1; 5,7)	0,9 mėnesio (0,9; 1,1)
BI	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NP**	NP**

<sup>§</sup> Geriausia palaikomoji terapija

\* Rizikos santykis <1 Stivarga naudai

\*\* NP: nepasiekta

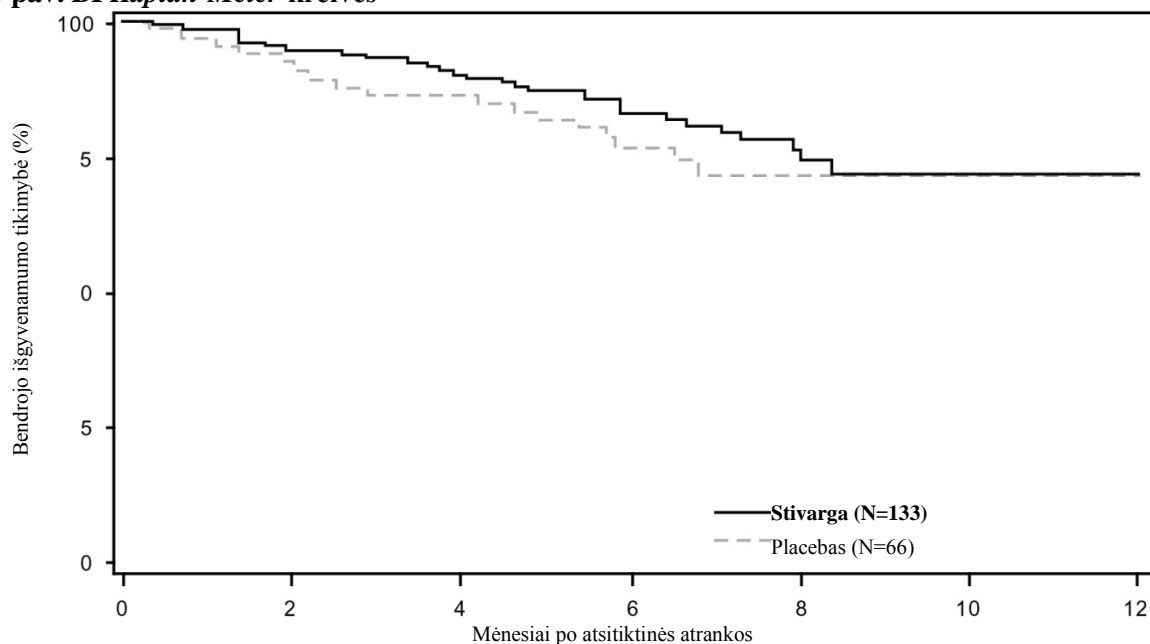
**2 pav. INL Kaplan-Meier kreivės**



Rizikos grupės pacientai

Stivarga	82	72	27	9
Placebas	12	5	0	0

3 pav. BI Kaplan-Meier kreivės



Rizikos grupės pacientai

Stivarga	126	119	94	39	10	1
Placebas	61	57	41	16	3	1

Be to, 56 placebo gavę (kartu taikant GPT) pacientai, po ligos progresavimo pakeitę tyrimo grupę, toliau vartojo Stivarga atvirojo (neužkoduoto) tyrimo būdu, ir iš viso 41 Stivarga kartu su GPT gavęs pacientas tęsė gydymą Stivarga po ligos progresavimo. Antrinio INL mediana (nustatoma pagal tyrėjo vertinimą) buvo atitinkamai 5,0 ir 4,5 mėnesio.

#### *Kepenų ląstelių karcinoma (KLK)*

Klinikinis Stivarga veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas tarptautinio, daugiacentrio, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (RESORCE) metu pacientams, kuriems nustatyta kepenų ląstelių karcinoma (KLK) ir kurie anksčiau buvo gydyti sorafenibu.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Antrinės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas neprogresuojant ligai (INL), laikas iki ligos progresavimo (LILP), objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir ligos kontroliavimo dažnis (LKD).

Iš viso 573 pacientai, kuriems nustatyta KLK, atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti santykiu 2:1, kad 3 gydymo savaites (po kurių daroma 1 savaitės pertrauka) kartą per parą vartotų 160 mg geriamąjį regorafenibą (n = 379) kartu taikant GPT arba vartotų placebo (n = 194), kartu taikant GPT. Vidutinė suvartota regorafenibo paros dozė buvo 144 mg. Pacientai buvo tinkami dalyvauti klinikiniame tyrime, jei gydymo sorafenibu metu jiems pasireiškė radiologinis ligos progresavimas ir jei jų kepenų funkcija buvo A funkcinės klasės pagal Child–Pugh. Pacientai, kuriems gydymas sorafenibu buvo visam laikui nutrauktas dėl su sorafenibu susijusio toksiškumo arba kurie prieš gydymo nutraukimą toleravo mažesnę nei 400 mg paros dozę, klinikiniame tyrime nedalyvavo. Suskirstymas atsitiktinės atrankos būdu buvo atliktas per 10 savaičių po paskutinio gydymo sorafenibu. Pacientai tęsė gydymą Stivarga iki klinikinio arba radiologinio ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Tačiau, progresavus ligai, gydymas Stivarga pacientams galėjo būti tęsiamas tyrėjo nuožiūra.

Visų 573 atsitiktiniu būdu suskirstytų pacientų demografiniai ir ligos duomenys prieš pradėdant tyrimą Stivarga ir placebo gydomųjų grupėse buvo panašūs ir yra išdėstyti žemiau:

- vidutinis amžius: 63 metai;
- vyrai: 88 %;
- europidų rasės: 36 %, azijiečiai: 41 %;
- funkcinė būklė (FB), vertinama 0 balų pagal ECOG: 66 % arba FB vertinama 1 balu pagal ECOG: 34 %;
- Child–Pugh A: 98 %; Child–Pugh B: 2 %;
- etiologijoje hepatitas B (38 %), hepatitas C (21 %), nealkoholinis steatohepatitas (NASH, 7 %);
- makroskopinės kraujagyslinės invazijos ir naviko išplitimo už kepenų nebuvimas: 19 %;
- B stadija pagal BCLC: 13 %; C stadija pagal BCLC: 87 % (BCLC – Barcelonos klinikinė kepenų vėžio klasifikacija, angl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*);
- vietinės transarterinės embolizacijos arba vietinės chemoterapinių vaistų infuzinės procedūros: 61 %;
- radioterapija prieš gydymą regorafenibu: 15 %;
- vidutinė gydymo sorafenibu trukmė: 7,8 mėnesio.

Stivarga vartojimas, kartu taikant GPT, palyginti su placebo (kartu taikant GPT), statistiškai reikšmingai pagerino bendrą išgyvenamumą (BI): rizikos santykis 0,624 [95 % PI 0,498; 0,782], p reikšmė, apskaičiuota pagal stratifikuotą *log rank* testą 0,000017; BI mediana – 10,6 mėnesio, palyginti su 7,8 mėnesio (žr. 7 lentelę ir 4 pav.)

#### 7 lentelė. RESORCE tyrimo veiksmingumo rezultatai

Efektyvumo rodiklis	Rizikos santykis* (95% PI)	P-reikšmė (vienpusė)	Mediana (95 % PI)	
			Stivarga plus GPT <sup>§</sup> (N = 379)	Placebas plus GPT <sup>§</sup> (N = 194)
BI	0,624 (0,498; 0,782)	0,000017	10,6 mėnesio (9,1; 12,1)	7,8 mėnesio (6,3; 8,8)
INL**	0,453 (0,369; 0,555)	< 0,000001	3,1 mėnesio (2,8; 4,2)	1,5 mėnesio (1,4; 1,6)
LLP**	0,439 (0,355; 0,542)	< 0,000001	3,2 mėnesio (2,9; 4,2)	1,5 mėnesio (1,4; 1,6)
			<b>Procentai</b>	
OAD**#	Netaikoma	0,003650	11 %	4 %
LKD**#	Netaikoma	< 0,000001	65 %	36 %

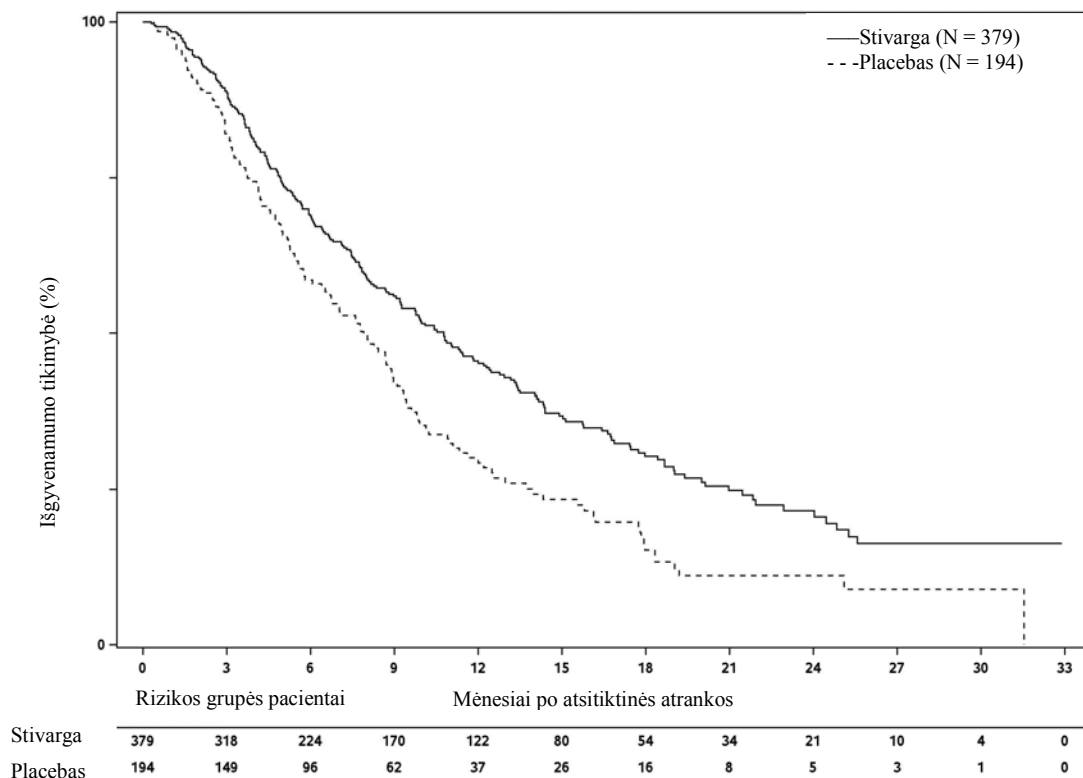
§ Geriausia palaikomoji terapija

\* Rizikos santykis < 1 Stivarga naudai

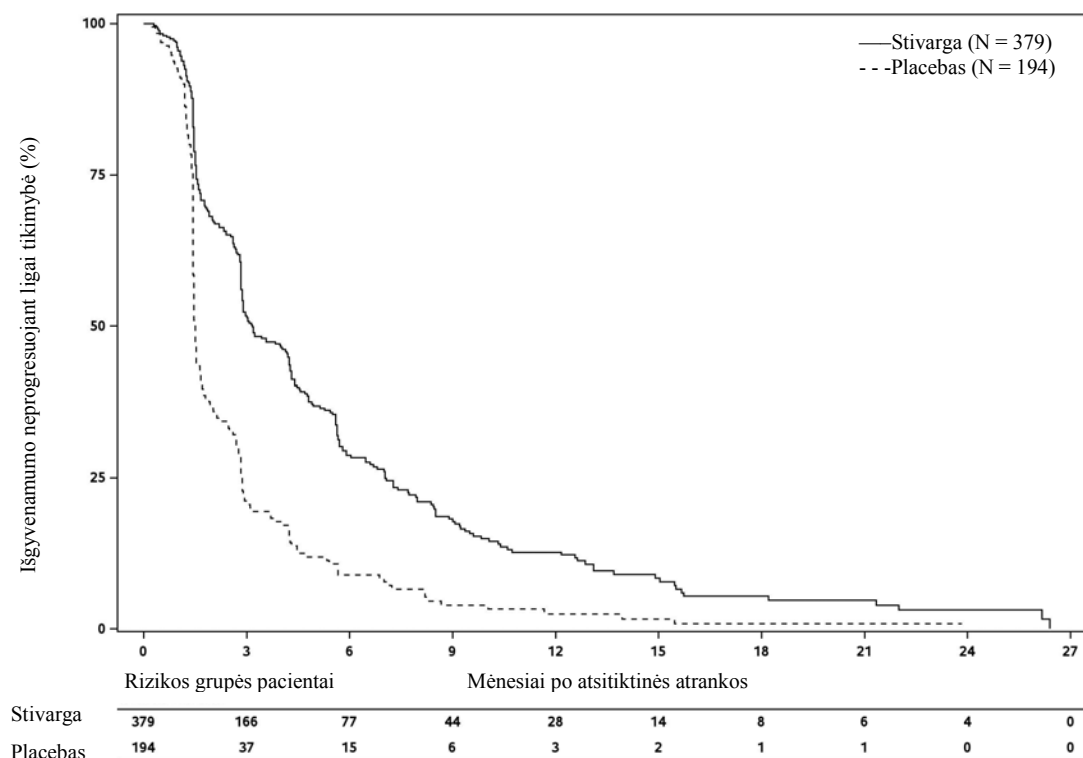
\*\* remiantis tyrėjo pateiktu poveikio navikui vertinimu pagal modifikuotą RECIST

# Atsako dažnis (visiškas arba dalinis atsakas), LKD (visiškas atsakas, dalinis atsakas ir stabilios būklės palaikymas 6 savaitių laikotarpiu)

#### 4 pav. BI Kaplan-Meier kreivė



#### 5 pav. INL Kaplan-Meier kreivė (mRECIST)



#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Stivarga tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant gaubtinės ir tiesiosios žarnų adenokarcinomą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Stivarga tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant solidinius piktybinius navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Stivarga tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant kepenų ląstelių karcinomą (žr. vartojimo vaikams informaciją, pateikiamą 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

Išgėrus vienkartinę 160 mg regorafenibo dozę (4 tabletes po 40 mg), vidutinė didžiausia regorafenibo koncentracija plazmoje (apytikriai 2,5 mg/l) susidaro maždaug po 3–4 valandų. Išgėrus vienkartinę 60 mg arba 100 mg dozę, vidutinis santykinis tablečių biologinis prieinamumas, palyginti su geriamojo tirpalo, sudaro atitinkamai 69 % ir 83 %.

Regorafenibo ir pagrindinių farmakologiškai aktyvių jo metabolitų (M-2 ir M-5) koncentracija buvo didesnė, kai vaistinis preparatas buvo vartojamas po neriebių (lengvų) pusryčių, palyginti su jo vartojimu arba po riebių pusryčių, arba nevalgius. Po riebių pusryčių vartojamo regorafenibo ekspozicija buvo 48 %, o po neriebių pusryčių – 36 % didesnė, palyginti su ekspozicija nevalgius. Regorafenibą vartojant po neriebių pusryčių, jo metabolitų M-2 (N-oksido) ir M-5 (N-oksido ir N-desmetilo) ekspozicija buvo didesnė negu vartojant nevalgius, o vartojant po riebių pusryčių – mažesnė negu vartojant nevalgius.

### Pasiskirstymas

Regorafenibo ir pagrindinių jo metabolitų koncentracijos ir laiko kreivė 24 valandų dozavimo intervale sudaro daugybinius pikus, kurie būdingi enterohepatinei cirkuliacijai. *In vitro* regorafenibas intensyviai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų (99,5 %). *In vitro* M-2 ir M-5 dar intensyviau negu regorafenibas jungiasi prie baltymų (atitinkamai 99,8 % ir 99,95 %). Metabolitai M-2 ir M-5 yra silpni P-gp substratai. Metabolitas M-5 yra silpnas BCRP-substratas.

### Biotransformacija

Regorafenibas daugiausiai metabolizuojamas kepenyse oksidacijos būdu, dalyvaujant CYP3A4, ir gliukuronizavimo būdu, dalyvaujant UGT1A9. Plazmoje buvo nustatyti du pagrindiniai ir šeši antraeiliai regorafenibo metabolitai. Pagrindiniai žmogaus plazmoje cirkuliuojantys regorafenibo metabolitai yra M-2 (N-oksidas) ir M-5 (N-oksidas ir N-desmetilas), kurie yra farmakologiškai aktyvūs ir kurių koncentracijos, nusistovėjęs pusiausvyrai, yra panašios į regorafenibo. M-2 yra toliau metabolizuojamas oksidacijos būdu, dalyvaujant CYP3A4, ir gliukuronizavimo būdu, dalyvaujant UGT1A9.

Virškinimo trakte, veikiant mikroflorai, gali sumažėti metabolitų arba jie gali būti hidrolizuojami, taip sudarant sąlygas nekonjuguotos veikliosios medžiagos ir metabolitų reabsorbcijai (enterohepatinei cirkuliacijai).

### Eliminacija

Išgerto regorafenibo ir jo metabolito M-2 pusinės eliminacijos laikas plazmoje įvairių tyrimų duomenimis svyruoja nuo 20 iki 30 valandų. Vidutinis metabolito M-5 pusinės eliminacijos laikas apytikriai yra 60 valandų (svyruoja nuo 40 iki 100 valandų).

Apytikriai 90 % radioaktyvios dozės išskiriama per 12 parų nuo vaistinio preparato pavartojimo, 71 % šios dozės išskiriama su išmatomis (47 % nepakitusia forma, 24 % metabolitų pavidalu) ir maždaug 19 % dozės – su šlapimu gliukuronidų pavidalu. Susidarius pusiausvyros koncentracijai, su šlapimu išskiriamų gliukuronidų kiekis sumažėja iki mažiau kaip 10 %. Nepakitusi forma, randama išmatose, gali susidaryti žarnyne yrant gliukuronidams arba redukuojantis metabolitui M-2 (N-oksidui), be to, dalis regorafenibo gali likti neabsorbuota.

Virškinimo trakte, veikiant mikroflorai, metabolitas M-5 gali būti redukuojamas iki M-4, taip sudarant sąlygas M-4 reabsorbcijai (enterohepatinei cirkuliacijai). M-5, virtęs metabolitu M-4, galiausiai yra išskiriamas metabolito M-6 (karboksirūgšties) pavidalu su išmatomis.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant mažesnes kaip 60 mg dozes, regorafenibo sisteminė ekspozicija, susidarius pusiausvyros koncentracijai, didėja proporcingai dozei, o vartojant didesnes nei 60 mg dozes – mažiau nei proporcingai. Susidarius pusiausvyros koncentracijai regorafenibas kaupiasi, todėl jo koncentracija plazmoje padidėja apytikriai 2 kartus, kas atitinka pusinės eliminacijos laiką ir dozavimo dažnį. Susidarius pusiausvyros koncentracijai, išgėrus 160 mg regorafenibo, vidutinė didžiausia jo koncentracija plazmoje būna maždaug 3,9 mg/l (8,1 mikromolių), o vidutinis didžiausios ir mažiausios koncentracijos santykis – mažesnis nei 2.

Abiems metabolitams – M-2 ir M-5 – yra būdingas netiesinis kaupimasis, kurį gali lemti enterohepatinė recirkuliacija arba metabolizmo procesų, dalyvaujant UGT1A9, įsotinimas. Pavartojus vienkartinę regorafenibo dozę, M-2 ir M-5 koncentracijos plazmoje yra daug mažesnės negu nepakitusios formos junginio, o susidarius pusiausvyros koncentracijai M-2 ir M-5 koncentracijos yra panašios kaip ir regorafenibo.

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child–Pugh A), regorafenibo ir jo metabolitų M–2 ir M–5 ekspozicija yra panaši kaip ir pacientams, kurių kepenų funkcija yra normali. Riboti duomenys rodo, kad, pavartojus vienkartinę 100 mg regorafenibo dozę, pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child–Pugh B), ir pacientams, kurių kepenų funkcija normali, ekspozicija yra panaši. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child–Pugh C), duomenų nėra. Regorafenibas daugiausia šalinamas per kepenis, ir šiai pacientų grupei gali būti padidėjusi ekspozicija.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Esami klinikiniai duomenys ir fiziologinio farmakokinetikos modeliavimo rezultatai rodo, kad pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, regorafenibo ir jo metabolitų M-2 ir M-5 ekspozicija, susidarius pusiausvyros koncentracijai, yra panaši kaip ir pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Lyginant pacientus, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, su pacientais, kurių inkstų funkcija normali, nustatyta, kad regorafenibo ekspozicija buvo panaši, o M-2 ir M-5 ekspozicija, esant pusiausvyros apykaitai, buvo maždaug 30 % sumažėjusi, kas nėra laikoma kliniškai svarbiu pokyčiu.

Pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, regorafenibo farmakokinetika neištirta. Vis tik, remiantis fiziologinio farmakokinetikos modeliavimu, aktualūs ekspozicijos pokyčiai šiems pacientams nėra tikėtini.

### Senyvo amžiaus pacientai

Tirtose amžiaus grupėse (29-85 metai) amžius neturėjo įtakos regorafenibo farmakokinetikai.

### Lytis

Lytis neturi įtakos regorafenibo farmakokinetikai.

### Etniniai skirtumai

Įvairioms azijiečių populiacijoms (kiniečiams, japonams, korėjiečiams) nustatyta regorafenibo ekspozicija atitiko europidų rasės atstovų.

### Širdies elektrofiziologija/QT pailgėjimas

Vėžiu sergančių pacientų vyrų ir moterų QT tyrimo metu, susidarius pusiausvyros koncentracijai, pavartojus 160 mg regorafenibo, QTc pailgėjimo efekto nenustatyta.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Sisteminis toksinis poveikis

Kartotinės dozės pelėms, žiurkėms ir šunims sukėlė nepageidaujamą poveikį daugeliui organų, daugiausiai inkstams, kepenims, virškinimo traktui, skydliaukei, limfinei-/kraujodaros sistemai, endokrininei sistemai, lytinei sistemai ir odai. 26 savaites trukusio kartotinių dozių toksiškumo tyrimo su žiurkėmis metu buvo nustatytas nežymiai padažnėjęs atrioventrikulinių vožtuvų sustorėjimas. Tai galėjo atsirasti dėl fiziologinių procesų, susijusių su amžiumi, pagreitėjimo. Šis poveikis pasireiškė, kai

sisteminė ekspozicija atitiko tikėtiną ekspoziciją žmogui ar buvo mažesnė (remiantis AUC palyginimu).

Jauniems ir augantiems gyvūnams bei žiurkių jaunikliams dantų ir kaulų pokyčiai bei nepageidaujamas poveikis reprodukinei sistemai buvo labiau išreikštas, ir tai rodo galimą riziką vaikams ir paaugliams.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Specialių vaisingumo tyrimų nebuvo atlikta. Vis tik, remiantis morfologiniais pokyčiais sėklidėse, kiaušidėse ir gimdoje, atsiradusiais žiurkėms ir šunims po kartotinių dozių vartojimo, kai ekspozicija buvo mažesnė nei tikėtina ekspozicija žmogui (remiantis AUC palyginimu), reikia turėti omenyje galimą regorafenibo savybę nepageidaujamai paveikti vyrų ir moterų reprodukciją. Nustatyti pokyčiai buvo tik dalinai grįžtami.

Regorafenibo poveikis vystymuisi gimdoje buvo nustatytas tyrimuose su triušiais, kai ekspozicija buvo mažesnė nei tikėtina ekspozicija žmogui (remiantis AUC palyginimu). Pagrindinius radinius sudarė šlapimo takų sistemos, širdies, didžiųjų kraujagyslių ir skeleto apsigimimai.

#### Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Standartiniai *in vitro* ir *in vivo* tyrimai su pelėmis, genotoksinio regorafenibo poveikio neparodė.

Galimų kancerogeninių regorafenibo savybių tyrimų neatlikta.

#### Pavojaus aplinkai vertinimas (ERA)

Pavojaus aplinkai įvertinimo tyrimai parodė, kad regorafenibas gali išlikti aplinkoje, bioakumuliuotis ir būti toksiškas aplinkai; bei gali sukelti riziką paviršiniams vandenims ir nuosėdinėms uolienoms (žr. 6.6 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas  
Povidonas (K-25)  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

#### Tabletės plėvelė

Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Lecitinas (gautas iš sojų)  
Makrogolis 3350  
Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis  
Talkas  
Titano dioksidas (E171)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.



Nustatyta, kad atidarius buteliuką vaistinis preparatas išlieka stabilus 7 savaites. Po to vaistinį preparatą reikia išmesti.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Baltas matinis DTPE buteliukas su užsukamu PP/PP (polipropileno) dangteliu, turinčiu sandarinantį tarpiklį. Buteliuke yra molekulinio sieto principu pagamintas sausiklis.

Kiekviename buteliuke yra 28 plėvele dengtos tabletės.

##### Pakuočių dydžiai

Pakuotė, kurioje yra 28 plėvele dengtos tabletės.

Pakuotė, kurioje yra 84 (3 buteliukai po 28) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Sausiklį laikyti buteliuke.

Šis vaistinis preparatas gali kelti pavojų aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2013 m. rugpjūčio 26 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 22 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vokietija

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Stivarga 40 mg plėvele dengtos tabletės  
regorafenibum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg regorafenibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra natrio ir lecitino (gauto iš sojų), daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės  
84 (3 × 28) plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Sausiklį laikyti buteliuke.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

stivarga 40 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Stivarga 40 mg plėvele dengtos tabletės  
regorafenibum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg regorafenibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra natrio ir lecitino (gauto iš sojų).  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Sausiklį laikyti buteliuke.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Buteliuką laikyti sandarą.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Stivarga 40 mg plėvele dengtos tabletės** regorafenibas (*regorafenibum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Stivarga ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Stivarga
3. Kaip vartoti Stivarga
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Stivarga
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Stivarga ir kam jis vartojamas**

Stivarga sudėtyje yra veikliosios medžiagos regorafenibo. Tai vaistas, vartojamas vėžiui gydyti, nes lėtina vėžinių ląstelių augimą bei išplitimą ir nutraukia šių ląstelių aprūpinimą krauju, reikalingu jų augimui.

Stivarga vartojamas gydyti:

- į kitas organizmo dalis išplitusiam gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžiui suaugusiems pacientams, kurie jau buvo gydyti kitais būdais arba kuriems negalima taikyti gydymo kitais vaistais (chemoterapijos fluoropirimidinu, anti-VEGF terapijos ir anti-EGFR terapijos);
- virškinimo trakto stromos navikams (VTSN) (tam tikro tipo skrandžio ir žarnyno vėžiui), kuris yra išplitęs į kitas kūno dalis arba kuris nepasiduoda chirurginiam gydymui, suaugusiems pacientams, anksčiau gydytiems kitais vaistais nuo vėžio (imatiniu ir sunitinibu);
- kepenų vėžiui suaugusiems pacientams, anksčiau gydytiems kitu priešvėžiniu vaistu (sorafenibu).

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip veikia Stivarga, arba kodėl šis vaistas buvo Jums paskirtas, klauskite gydytojo.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Stivarga**

##### **Stivarga vartoti negalima**

- jeigu yra alergija regorafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

**Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Stivarga.**

### **Specialių atsargumo priemonių, vartojant Stivarga, reikia:**

- **jeigu sergate kepenų liga**, įskaitant Žilberto (*Gilbert*) sindromą, kurio požymiai yra, pvz.: odos ir akių baltymų pageltimas, tamsus šlapimas ir sumišimas (minčių susipainiojimas) ir (arba) orientacijos praradimas. Gydytas Stivarga gali padidinti kepenų ligų riziką. Prieš pradėdamas gydymą Stivarga ir gydymo metu gydytojas Jums atliks kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti kepenų funkciją. Jei Jums yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Jūsų negalima gydyti Stivarga, nes pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų apie Stivarga vartojimą nėra;
- **jeigu Jums atsirado infekcija**, kurios požymiai yra karščiavimas, stiprus kosulys su arba be padidėjusios gleivių (skreplių) gamybos, stiprus gerklės skausmas, dusulys, deginimas ir (arba) skausmas šlapinantis, neįprastos išskyros iš makšties arba dirginimas, bet kokios kūno dalies paraudimas, patinimas ir (arba) skausmas. Gydytojas gali laikinai nutraukti gydymą.
- **jeigu Jums buvo arba yra sutrikimų dėl kraujavimo** ir jeigu Jūs vartojate varfariną, fenpropumoną ar kitą vaistą, kuris skystina kraują ir taip apsaugo nuo krešulių. Gydytas Stivarga gali padidinti kraujavimo riziką. Gydytojas, prieš pradėdamas gydymą Stivarga, gali nuspręsti Jums atlikti kraujo tyrimus. Stivarga gali sukelti stiprų kraujavimą iš virškinimo sistemos (pvz., skrandžio, ryklės, tiesiosios žarnos ar žarnyno) arba plaučių, inkstų, makšties ir (arba) kraujavimą į smegenis. Jei Jums pasireiškė toliau išvardyti simptomai, nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos: kraujas išmatose arba juodos išmatos, kraujas šlapime, pilvo skausmas, kraujo atkosėjimas arba vėmimas krauju;
- **jeigu Jums atsirado sunkių skrandžio ir žarnyno sutrikimų** (skrandžio ar žarnyno prakiurimas arba fistulė), gydytojas turi nuspręsti nutraukti gydymą Stivarga. Jeigu pasireiškė toliau išvardyti simptomai, nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos: stiprus arba nepraeinantis pilvo skausmas, vėmimas krauju, raudonos arba juodos išmatos;
- **jeigu Jums atsirado krūtinės skausmas arba sergate širdies liga**. Prieš pradėdamas gydymą Stivarga ir gydymo metu gydytojas tikrins, kaip dirba Jūsų širdis. Jei Jums pasireiškė toliau išvardyti simptomai, nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, nes tai gali būti širdies priepuolio (miokardo infarkto) arba pablogėjusio širdies aprūpinimo krauju požymiai: diskomfortas krūtinėje arba skausmas, kuris gali plisti į pečius, rankas, nugarą, kaklą, dantis, apatinį žandikaulį arba pilvą, galintis užėti ir praeiti; dusulys; staigus išpylimas prakaitu, kai oda tampa šalta ir lipni; svaigulys arba alpimas;
- **jeigu Jums atsirado stiprus ir nuolatinis galvos skausmas, regėjimo sutrikimai, traukuliai arba psichikos būklės sutrikimas** (pvz., minčių susipainiojimas, atminties arba orientacijos praradimas), nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- **jeigu padidėjęs Jūsų kraujospūdis**. Stivarga gali padidinti kraujospūdį. Prieš pradėdamas gydymą bei gydymo metu gydytojas stebės Jūsų kraujospūdį ir galbūt paskirs vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti;
- **jeigu Jums neseniai buvo atlikta chirurginė procedūra arba planuojama ją atlikti**. Stivarga gali paveikti žaizdų gijimą ir gali prireikti nutraukti gydymą Stivarga, kol žaizda sugis;
- **jeigu Jums atsirado odos sutrikimų**. Stivarga gali sukelti delnų arba kojų padų paraudimą, skausmą, patinimą ar pūsles. Jeigu pastebėjote bet kokius pokyčius, kreipkitės į gydytoją. Simptomams palengvinti gydytojas gali rekomenduoti vartoti kremus ir (arba) naudoti batų pagalvėles bei pirštines. Jeigu pasireiškė šis šalutinis poveikis, gydytojas gali pakeisti dozę arba nutraukti gydymą, kol Jūsų būklė pagerės.

Prieš vartodami Stivarga, **pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra kuri nors iš šių būklių**. Gali prireikti jas gydyti ir atlikti papildomus tyrimus (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

### **Vaikams ir paaugliams**

Aktualaus Stivarga vartojimo poreikio gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžio, išplitusio į kitas organizmo dalis, indikacijai vaikams ir paaugliams nėra.

Stivarga saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams virškinimo trakto stromos navikų (VTSN) indikacijai neištirti. Duomenų nėra.

Aktualaus Stivarga vartojimo poreikio kepenų vėžio indikacijai vaikams ir paaugliams nėra.

### **Kiti vaistai ir Stivarga**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba netgi vitaminų, maisto papildų ar augalinių vaistų, arba nesate dėl to tikri, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Kai kurie vaistai gali pakeisti Stivarga veikimą arba Stivarga gali pakeisti kitų vaistų veikimą ir sukelti sunkų šalutinį poveikį. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kuriuos nors iš toliau išvardytų ar bet kurių kitų vaistų:

- kai kurių vaistų nuo grybelinių infekcijų (t. y. ketokonazolo, itrakonazolo, pozakonazolo ir vorikonazolo);
- kai kurių vaistų nuo skausmo (t. y. mefenamo rūgšties, diflunisalio ir niflumo rūgšties);
- kai kurių vaistų nuo bakterinių infekcijų (t. y. rifampicino, klaritromicino, telitromicino);
- vaistų, paprastai skiriamų nuo epilepsijos (traukulių) (t. y. fenitoino, karbamazepino arba fenobarbitalio);
- metotreksato – vaisto, paprastai skiriamo nuo vėžio;
- rozuvastatino, fluvastatino, atorvastatino – vaistų, paprastai skiriamų padidėjusiam cholesterolio kiekiui mažinti;
- varfarino arba fenprokumono – vaistų, paprastai skiriamų kraujui skystinti;
- jonažolės – augalinių vaistų nuo depresijos (taip pat įsigyjamų be recepto).

Prieš vartodami bet kokį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Stivarga vartojimas su maistu ir gėrimais**

Vartojant Stivarga, negalima gerti greipfrutų sulčių. Tai gali turėti įtakos Stivarga veikimo būdai.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

**Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, pasakykite gydytojui**, nes Stivarga negalima vartoti nėštumo metu, nebent tai neabejotinai būtina. Gydytojas aptars su Jumis galimą riziką vartojant Stivarga nėštumo metu.

**Kai gydotės Stivarga, venkite pastoti**, nes šis vaistas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

**Ir vaisingos moterys, ir vyrai** gydymo metu ir bent aštuonias savaites po gydymo turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

**Kai gydotės Stivarga, žindyti kūdikio negalima**, nes šis vaistas gali sutrikdyti Jūsų kūdikio augimą ir vystymąsi. **Jeigu žindote kūdikį arba planuojate žindyti, pasakykite gydytojui**.

Stivarga gali sumažinti ir vyrų, ir moterų vaisingumą. Prieš vartodami Stivarga, pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Nežinoma, ar Stivarga veikia gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei patiriate su gydymu susijusių simptomų, dėl kurių pablogėja gebėjimas susikaupti arba reakcija, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Stivarga medžiagas**

Šio vaisto paros dozėje (4 tabletėse) yra 55,8 mg **natrio** (pagrindinio valgomosios druskos komponento). Tai atitinka 3 % rekomenduojamos didžiausios su maistu suvartojamos natrio paros dozės suaugusiesiems. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Šio vaisto paros dozėje (4 tabletėse) yra 1,68 mg **lecitino** (gauto iš sojų).

### **3. Kaip vartoti Stivarga**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

**Rekomenduojama paros dozė** suaugusiesiems yra 4 Stivarga tabletės po 40 mg (160 mg regorafenibo). Gydytojas gali Jums pakeisti dozę. Vartokite tokią Stivarga dozę, kokią paskyrė gydytojas. Gydytojas paprastai nurodys Jums vartoti Stivarga 3 savaites ir paskui padaryti 1 savaitės pertrauką. Tai sudaro 1 gydymo ciklą.

Stivarga vartokite kasdien tuo pačiu metu, lengvai (neriebiai) pavalgę. Tabletes nurykite nepažeistas, užgerdami vandeniu, lengvai pavalgę (maiste turi būti mažiau kaip 30 % riebalų). Lengvo (neriebaus) valgio pavyzdys gali būti 1 porcija grūdinių produktų (maždaug 30 g), 1 stiklinė lieso pieno, 1 riekė skrudintos duonos su uogiene, 1 stiklinė obuolių sulčių ir 1 puodelis kavos arba arbatos (520 kalorijų, 2 g riebalų). Stivarga negalima vartoti kartu su greipfrutų sultimis (taip pat žr. skyrelį „Stivarga vartojimas su maistu ir gėrimais“).

Jei pavartoję regorafenibo vėmėte, papildomų tablečių nevertokite ir informuokite gydytoją.

Jeigu būtina, gydytojas gali sumažinti dozę arba nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą. Paprastai Jūs vartosite Stivarga tol, kol Jums tai bus naudinga ir nepasireikš nepriimtinas šalutinis poveikis.

Jeigu Jums yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Jeigu Jums yra lengvas arba vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, gydymo Stivarga metu gydytojas turi atidžiai Jus stebėti. Jeigu Jūsų kepenų funkcija yra labai susilpnėjusi, Jums negalima taikyti gydymo Stivarga, nes pacientams, kurių kepenų funkcija labai susilpnėjusi, Stivarga vartojimo duomenų nėra.

Jeigu Jums yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Stivarga dozę?**

Jeigu pavartojote didesnę dozę nei Jums paskirta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Jums gali prireikti medicinos priežiūros ir gydytojas Jums gali nurodyti nutraukti Stivarga vartojimą.

Pavartojus per daug Stivarga, kai kuris šalutinis poveikis gali būti labiau tikėtinas arba sunkesnis, ypač:

- odos reakcijos (bėrimas, pūslės, paraudimas, skausmas, patinimas, niežulys arba odos lupimasis);
- balso pokyčiai ar užkimimas (*disfonija*);
- dažnas tuštinimasis arba tuštinimasis skystu turiniu (*viduriavimas*);
- burnos opelės (*gleivinės uždegimas*);
- burnos sausmė;
- sumažėjęs apetitas;
- padidėjęs kraujospūdis (*hipertenzija*);
- pernelyg didelis nuovargis (*nuovargis*).

## **Pamiršus pavartoti Stivarga**

Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę, nedelsdami išgerkite ją tą pačią dieną, kai tik prisiminsite. Negalima vartoti dvigubos Stivarga dozės tą pačią dieną norint kompensuoti praleistą vakar dienos dozę. Pasakykite gydytojui apie bet kokią praleistą dozę.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Be to, šis vaistas gali turėti įtakos kai kurių kraujo tyrimų rezultatams.

**Sunkiausias šalutinis poveikis**, kuriam ištikus pasitaikė mirtinų baigčių, yra:

- sunkūs kepenų pažeidimai, kraujavimas, virškinimo trakto prakiurimas (perforacija) ir infekcija.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų simptomų.

### ***Kepenų sutrikimai***

Gydymas Stivarga gali padidinti sunkių kepenų pažeidimų riziką. Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu Jums pasireiškė šie simptomai:

- odos ir akių baltymų pageltimas;
- šlapimo patamsėjimas;
- sumišimas (minčių susipainiojimas) ir (arba) orientacijos praradimas.

Tai gali būti sunkaus kepenų pažeidimo požymiai.

### ***Kraujavimas***

Stivarga gali sukelti stiprų kraujavimą iš virškinimo sistemos (pvz., skrandžio, ryklės, tiesiosios žarnos ar žarnyno) arba plaučių, burnos, makšties ir (arba) kraujavimą į smegenis. Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu Jums pasireiškė šie simptomai:

- kraujas išmatose arba juodos spalvos išmatos;
- kraujas šlapime;
- pilvo skausmas;
- kraujo atkosėjimas ir (arba) vėmimas su krauju.

Tai gali būti kraujavimo požymiai.

### ***Sunkūs skrandžio ir žarnyno sutrikimai (virškinimo trakto prakiurimas arba fistulė)***

Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu Jums pasireiškė šie simptomai:

- stiprus pilvo skausmas arba pilvo skausmas, kuris nepraeina;
- vėmimas krauju;
- raudonos ar juodos išmatos.

Tai gali būti sunkių skrandžio ir žarnyno pažeidimų požymiai.

### ***Infekcija***

Gydant Stivarga gali padidėti infekcijų, ypač šlapimo takų, nosies, gerklės ir plaučių, rizika. Gydant Stivarga, taip pat galima didesnė gleivinės, odos arba organų grybelinių infekcijų rizika. Nedelsdami kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu Jums pasireiškė šie simptomai:

- aukšta temperatūra;
- stiprus kosulys su arba be padidėjusios gleivių (skreplių) gamybos;
- stiprus gerklės skausmas;
- dusulys;
- deginimas ir (arba) skausmas šlapinantis;
- neįprastos išskyros iš makšties arba dirginimas;
- bet kokios kūno dalies paraudimas, patinimas ir (arba) skausmas.

Tai gali būti infekcijos požymiai.

Kitas Stivarga sukeliamas šalutinis poveikis, išvardytas pagal dažnį.

### **Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 vartotojų)

- kraujo plokštelių skaičiaus sumažėjimas, kuriam būdingos lengvai atsirandančios mėlynės ar kraujavimas (*trombocitopenija*);
- raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (*anemija*);
- sumažėjęs apetitas ir suvartojamo maisto kiekis;
- padidėjęs kraujospūdis (*hipertenzija*);
- balso pokyčiai ar užkimimas (*disfonija*);
- dažnas tuštinimasis arba tuštinimasis skystu turiniu (*viduriavimas*);
- skausmas burnoje ar burnos sausmė, liežuvio skausmas, opelės burnoje (*stomatitas ir (arba) gleivinės uždegimas*);
- pykinimas;
- vėmimas;
- padidėjęs bilirubino (kepenyse gaminamos medžiagos) kiekis kraujyje (*hiperbilirubinemija*);
- kepenyse gaminamų fermentų pokyčiai, kurie gali rodyti kepenų sutrikimą (*transaminazių aktyvumo padidėjimas*);
- delnų ir padų paraudimas, skausmas, pūslės ir patinimas (*plaštakų ir pėdų odos reakcija*);
- bėrimas;
- silpnumas, jėgų ir energijos stoka, pernelyg didelis nuovargis ir neįprastas mieguistumas (*astenija arba nuovargis*);
- skausmas;
- karščiavimas;
- svorio netekimas.

### **Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 vartotojų)

- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (*leukopenija*);
- sumažėjęs skydliaukės aktyvumas (*hipotirozė*);
- mažas kalio, fosforo, kalcio, natrio ar magnio kiekis kraujyje (*hipokalemija, hipofosfatemija, hipokalcemija, hiponatremija ir hipomagnezemia*);
- padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis kraujyje (*hiperurikemija*);
- kūno skysčių praradimas (*dehidratacija*);
- galvos skausmas;
- drebėjimas (*tremoras*);
- nervų sutrikimas, dėl kurio gali pakisti jutimai, pvz., pasireiškia tirpimas, dilgčiojimas, silpnumas arba skausmas (*periferinė neuropatija*);
- skonio sutrikimai;
- burnos sausmė;
- rėmuo (*gastroezofaginis refluksas*);
- skrandžio ir žarnyno infekcija arba sudirginimas (*gastroenteritas*);
- plikimas (*alopecija*);
- odos sausumas;
- bėrimas su odos pleiskanojimu arba lupimusi (*eksfoliacinis bėrimas*);
- staigus, nevalingas raumenų susitraukimas (*raumenų spazmai*);
- baltymas šlapime (*proteinurija*);
- padidėjęs tam tikrų virškinime dalyvaujančių fermentų aktyvumas (*amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas*);
- pakitusi kraujo krešėjimo būklė (*pakitęs tarptautinis normalizuotas santykis*).

### **Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 vartotojų)

- alerginės reakcijos simptomai, įskaitant plačiai išplitusį ūmų bėrimą, pykinimą, karščiavimą, dusulį, geltą, kepenų gaminamų medžiagų pokyčius (*padidėjusio jautrumo reakcija*);
- širdies priepuolis, krūtinės skausmas (*miokardo infarktas ir išemija*);
- labai padidėjęs kraujospūdis, sukeltantis galvos skausmą, sumišimą (minčių susipainiojimą), neryškų matymą, pykinimą, vėmimą ir traukulius (hipertenzinė krizė);



- kasos uždegimas, pasireiškiantis skausmu skrandžio srityje, pykinimu, vėmimu ir karščiavimu (pankreatitas);
- nagų sutrikimai (nagų pokyčiai, pvz., grublėtumas ir (arba) skilinėjimas);
- daugybiniai odos bėrimai (daugiaformė eritema).

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 vartotojų)

- tam tikro tipo odos vėžys (*keratoakantoma arba odos plokščialąstelinė karcinoma*);
- galvos skausmas, sumišimas (minčių susipainiojimas), traukuliai ir regėjimo netekimas, susijęs arba nesusijęs su padidėjusiu kraujospūdžiu (*laikinas užpakalinės encefalopatijos sindromas / LUES*);
- sunkios odos ir (arba) gleivinių reakcijos; tai gali būti skausmingos pūslės ir karščiavimas, įskaitant didelių odos plotų atsisluoksniavimą (*Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė*).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

**Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis**, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Stivarga**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliuką laikyti sandarų.

Atidarius buteliuką, po 7 savaičių vaistą reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Stivarga sudėtis**

- **Veiklioji** medžiaga yra regorafenibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 40 mg regorafenibo.
- **Pagalbinės** medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, povidonas (K-25), bevandenis koloidinis silicio dioksidas, raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), lecitinas (gautas iš sojų), makrogolis 3350, iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, talkas ir titano dioksidas (E171) (taip pat žr. skyrių „Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Stivarga medžiagas“).

### **Stivarga išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Stivarga 40 mg tabletės yra šviesiai rausvos spalvos, ovalios formos tabletės, vienoje pusėje pažymėtos „BAYER“, o kitoje pusėje – „40“.

Kiekviename buteliuke yra 28 plėvele dengtos tabletės.

Stivarga 40 mg tabletės tiekiamos pakuotėmis po vieną arba tris buteliukus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Sausiklį laikyti buteliuke. Sausiklis yra mažoje talpyklėje esanti drėgmę sugerianti medžiaga, kuri apsaugo tabletes nuo drėgmės.

**Registruotojas**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**Gamintojas**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  
Τηλ:+30 210 618 75 00

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353 1 299 93 13

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 80 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel. +370 5 23 36 868

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Bayer AS  
Tlf. +47 23 13 05 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40 21 528 59 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>