

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stivarga 40 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține regorafenib 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare doză zilnică de 160 mg conține sodiu 2,427 mmol (sau 55,8 mg) (vezi pct. 4.4).

Fiecare doză zilnică de 160 mg conține lecitină (derivată din soia) 1,68 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate, de formă ovală, de culoare roz-pal, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 7 mm, marcate cu textul „Bayer“ pe una dintre fețe și cu „40“ pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu:

- neoplasm colorectal (CCR – cancer colorectal) metastazat, cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și un tratament anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (vezi pct. 5.1).
- tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib.
- carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib.

4.2 Doze și mod de administrare

Stivarga trebuie prescris de către medici cu experiență în administrarea tratamentului anti-neoplazic.

Doze

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu indice de performanță (IP) ECOG egal cu 2 sau mai mare au fost excluși din studiile clinice. Datele provenite de la pacienți cu IP ECOG \geq 2 sunt limitate.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP) / sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară, vezi Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificări recomandate și măsurători ale dozelor pentru RCMP

Gradul toxicității cutanate	Apariție	Modificări recomandate și măsurători ale dozelor
Gradul 1	Oricare	Se menține doza și se aplică imediat măsuri medicale de susținere pentru ameliorarea simptomatică.
Gradul 2	Prima apariție	Se scade doza cu 40 mg (un comprimat) și se aplică imediat măsuri medicale de susținere. Dacă nu apare nicio ameliorare, în pofida reducerii dozei, se întrerupe tratamentul timp de cel puțin 7 zile, până când efectele toxice se remit până la Gradul 0-1. Doza poate fi crescută din nou în funcție de decizia medicului.
	Nicio ameliorare în decurs de 7 zile sau a doua apariție	Se întrerupe tratamentul până când efectele toxice se remit la Gradul 0-1. Atunci când se reîncepe tratamentul, se scade doza cu 40 mg (un comprimat). Doza poate fi crescută din nou în funcție de decizia medicului.
	A treia apariție	Se întrerupe tratamentul până când efectele toxice se reduc la Gradul 0-1. Atunci când se reîncepe tratamentul, se scade doza cu 40 mg (un comprimat). Doza poate fi crescută din nou în funcție de decizia medicului.
	A patra apariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga.
Gradul 3	Prima apariție	Se aplică imediat măsurile medicale de susținere. Se întrerupe tratamentul timp de cel puțin 7 zile, până când efectele toxice se remit la Gradul 0-1. Atunci când se reîncepe tratamentul, se scade doza cu 40 mg (un comprimat). Doza poate fi crescută din nou în funcție de decizia medicului.

Gradul toxicității cutanate	Apariție	Modificări recomandate și măsurători ale dozelor
	A doua apariție	Se aplică imediat măsurile medicale de susținere. Se întrerupe tratamentul timp de cel puțin 7 zile, până când efectele toxice se remit la Gradul 0-1. Atunci când se reîncepe tratamentul, se scade doza cu 40 mg (un comprimat).
	A treia apariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga.

Pentru măsurile recomandate și modificările dozelor în caz de valori anormale ale testelor funcționale hepatice considerate a fi legate de tratamentul cu Stivarga, vezi Tabelul 2 (vezi de asemenea pct. 4.4).

Tabelul 2: Măsurile recomandate și modificări ale dozelor în cazul valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice legate de administrarea medicamentului

Concentrații plasmatic crescute ale ALAT și/sau ASAT observate	Apariție	Măsurile recomandate și modificarea dozelor
≤5 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN) (maxim Gradul 2)	Orice apariție	Se continuă tratamentul cu Stivarga. Se monitorizează săptămânal funcția hepatică până când transaminazele revin la valori < 3 ori față de LSVN (Gradul 1) sau la valorile inițiale.
> 5 ori LSVN ≤20 ori LSVN (Gradul 3)	Prima apariție	Se întrerupe tratamentul cu Stivarga. Se monitorizează săptămânal transaminazele până atunci când acestea revin la valori < 3 ori față de LSVN sau la valorile inițiale. Se reîncepe tratamentul: dacă beneficiul potențial depășește riscul de hepatotoxicitate, se reîncepe tratamentul cu Stivarga, se reduce doza cu 40 mg (un comprimat) și se monitorizează săptămânal funcția hepatică, timp de cel puțin 4 săptămâni.
	Reapariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga.
> 20 ori LSVN (Gradul 4)	Orice apariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga.
> 3 ori LSVN (Gradul 2 sau mai mare) cu valori concomitente ale bilirubinei > 2 ori LSVN	Orice apariție	Se întrerupe permanent tratamentul cu Stivarga. Se monitorizează săptămânal funcția hepatică, până la remisie sau până la revenirea la valorile inițiale. <u>Excepție:</u> tratamentul pacienților cu sindrom Gilbert și care prezintă valori crescute ale transaminazelor trebuie efectuat conform recomandărilor menționate mai sus cu privire la valorile crescute observate ale ALAT și/sau ASAT.

Insuficiență hepatică

Regorafenib se elimină în principal pe cale hepatică.

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța sau eficacitatea între pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și între cei cu funcție hepatică normală. Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Deoarece sunt disponibile numai date limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B), nu se pot face recomandări privind dozele. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă privind siguranța generală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Nu se recomandă utilizarea Stivarga la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Stivarga nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Datele clinice disponibile indică o expunere similară la regorafenib și la metabolizii săi M-2 și M-5 la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi de asemenea pct. 5.2).

Vârșnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri (vezi de asemenea pct. 5.2).

Genul

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții de gen masculin și feminin. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de gen (vezi de asemenea pct. 5.2).

Diferențe etnice

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea sau eficacitatea între pacienții aparținând unor grupuri etnice diferite. S-a observat o incidență crescută a reacției cutanate mână-picior (RCMP) / a sindromului de eritrodisestezie palmo-plantară, a modificărilor importante ale valorilor testelor funcționale hepatice și a disfuncției hepatice la pacienții asiatici (în special la pacienții japonezi) tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții caucazieni. Pacienții asiatici tratați cu Stivarga în studiile clinice au provenit în special din Asia de Est (~90%). Datele privind utilizarea regorafenib la populația de pacienți de rasă neagră sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de apartenența etnică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Stivarga nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm colorectal metastazat.

Siguranța și eficacitatea regorafenib la pacienții cu vârsta sub 18 ani, în indicația privind tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Stivarga nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația carcinom hepatocelular.

Mod de administrare

Stivarga se administrează pe cale orală.

Stivarga trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efecte hepatice

La pacienții cărora li s-a administrat Stivarga s-au observat frecvent modificări ale testelor funcționale hepatice (alanin-aminotransferaza [ALAT], aspartat-aminotransferaza [ASAT] și bilirubina). La un procent mic de pacienți s-au raportat modificări importante ale testelor funcției hepatice (de gradul 3 sau 4) și disfuncție hepatică cu manifestări clinice (incluzând evoluție letală) (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice s-a observat o incidență crescută a modificărilor importante ale valorilor testelor funcționale hepatice și a disfuncției hepatice la pacienții asiatici (în special la pacienții japonezi) tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții caucazieni (vezi pct. 4.2).

Se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice (ALAT, ASAT și bilirubină) înainte de începerea tratamentului cu Stivarga și monitorizarea strictă (la intervale de cel mult două săptămâni) pe parcursul primelor 2 luni de tratament. În continuare, monitorizarea periodică trebuie efectuată cel puțin lunar și în conformitate cu evoluția clinică.

Regorafenib este un inhibitor al uridin-difosfat-glucuronozil-transferazei (UGT 1A1 – uridine diphosphate glucuronosyl transferase) (vezi pct. 4.5). La pacienții cu sindrom Gilbert poate apărea hiperbilirubinemie indirectă (neconjugată) ușoară.

Pentru pacienții cu valori anormale ale testelor funcționale hepatice, considerate a fi legate de tratamentul cu Stivarga (în care nu sunt evidente cauze alternative, cum sunt colestaza post-hepatică sau progresia bolii), trebuie modificată doza și trebuie urmate recomandările privind monitorizarea prezentate în Tabelul 2 (vezi pct. 4.2).

Regorafenib se elimină în principal pe cale hepatică.

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi de asemenea pct. 4.2 și 5.2). Nu se recomandă utilizarea Stivarga la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Stivarga nu a fost studiat la această categorie de pacienți, iar expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

Infecții

Stivarga a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale (vezi pct. 4.8).

În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Stivarga.

Hemoragie

Stivarga a fost asociat cu o incidență crescută de evenimente hemoragice, unele dintre acestea fiind letale (vezi pct. 4.8). La pacienții cu afecțiuni care predispun la sângerare și la cei cărora li se administrează concomitent anticoagulante (de exemplu warfarină și fenprocumonă) sau alte medicamente care cresc riscul de sângerare se impune monitorizarea hemogramei și a parametrilor coagulării. Screeningul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică trebuie efectuate conform standardelor de îngrijire înainte de începerea tratamentului cu Stivarga. În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Stivarga.

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

În cazul pacienților tratați cu Stivarga au fost raportate perforații (inclusiv letale) și fistule gastrointestinale (vezi pct. 4.8). Aceste evenimente sunt, de asemenea, cunoscute ca fiind complicații frecvente legate de boală la pacienții cu malignități intra-abdominale. Este recomandată întreruperea tratamentului cu Stivarga la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă și infarct

Stivarga a fost asociat cu o incidență crescută a cazurilor de ischemie și infarct miocardic (vezi pct. 4.8). Pacienții cu angină pectorală instabilă sau angină pectorală cu debut recent (într-un interval de 3 luni de la începerea tratamentului cu Stivarga), infarct miocardic recent (în interval de 6 luni de la începerea tratamentului cu Stivarga) și cei cu insuficiență cardiacă de grad 2 conform clasificării New York Heart Association (NYHA) sau mai mare au fost excluși din studiile clinice.

Pacienții cu cardiopatie ischemică în antecedente trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor clinice de ischemie miocardică. La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Stivarga până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Stivarga trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor și a riscurilor

potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Stivarga trebuie oprită definitiv.

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome)

S-a raportat apariția PRES în asociere cu tratamentul cu Stivarga (vezi pct. 4.8). Semnele și simptomele PRES includ convulsii, cefalee, modificare a statusului mental, tulburări de vedere sau cecitate corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de PRES necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. La pacienții care dezvoltă PRES se recomandă întreruperea tratamentului cu Stivarga, asociată cu controlul hipertensiunii arteriale și cu tratamentul medical de susținere al celorlalte simptome.

Hipertensiune arterială

Stivarga a fost asociat cu o incidență crescută a cazurilor de hipertensiune arterială (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie controlată înainte de începerea tratamentului cu Stivarga. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și tratamentul hipertensiunii arteriale în conformitate cu practica medicală standard. În cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă în pofida tratamentului medical adecvat, administrarea trebuie întreruptă temporar și/sau dozele trebuie reduse, conform opiniei medicului (vezi pct. 4.2). Administrarea Stivarga trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

Complicații legate de vindecarea plăgilor

Având în vedere faptul că medicamentele cu proprietăți anti-angiogene pot suprima sau interfera cu procesul de vindecare a plăgilor, ca măsură de precauție, la pacienții cărora li se efectuează intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu Stivarga. Decizia de a relua tratamentul cu Stivarga după o intervenție chirurgicală majoră trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgilor.

Efecte toxice dermatologice

Reacția cutanată mână-picior (RCMP) sau sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară și erupția cutanată tranzitorie reprezintă reacțiile adverse dermatologice observate cel mai frecvent în cazul administrării Stivarga (vezi pct. 4.8.). În cadrul studiilor clinice, s-a observat o incidență crescută a RCMP la pacienții asiatici (în special la pacienții japonezi) tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții caucazieni (vezi pct. 4.2). Măsurările de prevenire a RCMP includ controlul formării calusurilor și utilizarea unor talonete pentru pantofi și a mănușilor pentru a preveni stresul de presiune la nivelul tălpilei și palmelor. Tratamentul RCMP poate include utilizarea cremelor cheratolitice (de exemplu, creme pe bază de uree, acid salicilic sau alfa-hidroxi-acizi, aplicate în strat fin numai la nivelul zonelor afectate) și a cremelor emoliente (aplicate în mod liber) pentru ameliorarea simptomelor. Trebuie avute în vedere scăderea dozelor și/sau întreruperea temporară a administrării Stivarga, sau, în cazurile severe sau persistente, oprirea permanentă a administrării Stivarga (vezi pct. 4.2).

Modificări ale rezultatelor analizelor de laborator biochimice și metabolice

Stivarga a fost asociat cu o incidență crescută a modificărilor electrolitice (incluzând hipofosfatemie, hipocalcemie, hiponatremie și hipopotasemie) și metabolice (incluzând creșteri ale concentrațiilor plasmatică ale hormonului de stimulare tiroidiană, lipazei și amilazei). Aceste modificări sunt în general de severitate ușoară până la moderată, nu se asociază cu manifestări clinice și nu necesită de obicei întreruperea administrării sau scăderi ale dozelor. Se recomandă monitorizarea parametrilor biochimici și metabolici pe parcursul tratamentului cu Stivarga și, dacă este necesar, începerea tratamentului adecvat de substituție, în conformitate cu practica clinică standard. În cazul unor modificări semnificative, persistente sau recurente, trebuie avută în vedere întreruperea administrării sau scăderea dozei, sau oprirea permanentă a administrării Stivarga (vezi pct. 4.2).

Informații importante privind unele componente

Acest medicament conține 55,8 mg sodiu per doză zilnică de 160 mg, echivalent cu 3% din doză zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Măsuri de precauție date de specificul bolii - carcinom hepatocelular (CHC)

În studiul clinic pivot placebo controlat de fază III, pacienții au fost tratați anterior cu sorafenib. Nu există date suficiente privind pacienții care au întrerupt tratamentul cu sorafenib din cauza toxicității sorafenib sau care au tolerat doar o doză mică (< 400 mg pe zi) de sorafenib. Tolerabilitatea Stivarga la acești pacienți nu a fost stabilită.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 și UGT1A9 / inductori ai izoenzimei CYP3A4

Datele *in vitro* indică faptul că regorafenib este metabolizat de către citocromul CYP3A4 și uridindifosfat-glucuronozil-transferaza UGT1A9.

Administrarea de ketoconazol (400 mg timp de 18 zile), un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4, concomitent cu o doză unică de regorafenib (160 mg în ziua a 5-a) a determinat creșterea expunerii medii (ASC – aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) la regorafenib cu aproximativ 33% și o scădere a expunerii medii la metaboliții activi, M-2 (N-oxid) și M-5 (N-oxid și N-demetil), cu aproximativ 90%. Se recomandă evitarea utilizării concomitente a inhibitorilor puternici ai activității izoenzimei CYP3A4 (de exemplu claritromicină, suc de grepfrut, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicină și voriconazol) deoarece, la starea de echilibru, influența acestora asupra expunerii la regorafenib și metaboliții acestuia nu a fost studiată.

Administrarea unui inhibitor puternic al UGT1A9 (de exemplu acid mefenamic, diflunisal și acid niflumic) concomitent cu tratamentul cu regorafenib trebuie evitată deoarece, la starea de echilibru, influența inhibitorilor respectivi asupra expunerii la regorafenib și metaboliții acestuia nu a fost studiată.

Administrarea rifampicinei (600 mg timp de 9 zile), un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4, concomitent cu o doză unică de regorafenib (160 mg în ziua a 7-a) a determinat scăderea ASC a regorafenib cu aproximativ 50%, o creștere de 3-4 ori a expunerii medii la metabolitul activ M-5, și nicio modificare a expunerii la metabolitul activ M-2. Alți inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și sunătoarea) pot crește, de asemenea, metabolizarea regorafenib. Inductorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 trebuie evitați sau trebuie avută în vedere o selectare a unui medicament alternativ administrat concomitent, cu potențial inductor nul sau minim asupra izoenzimei CYP3A4.

Substraturi UGT1A1 și UGT1A9

Datele *in vitro* indică faptul că atât regorafenib cât și metabolitul său activ M-2 inhibă glucuroconjugarea mediată de UGT1A1 și UGT1A9, în timp ce metabolitul M-5 inhibă numai UGT1A1 la concentrațiile plasmatice obținute *in vivo* la starea de echilibru. Administrarea regorafenib cu o pauză de 5 zile înainte de administrarea de irinotecan a determinat o creștere cu aproximativ 44% a ASC a SN-38, un substrat al UGT1A1 și un metabolit activ al irinotecanului. De asemenea, s-a observat o creștere a ASC a irinotecanului de aproximativ 28%. Aceasta indică faptul că administrarea concomitentă de regorafenib poate crește expunerea sistemică la substraturile UGT1A1 și UGT1A9.

Substraturi ale proteinei de rezistență la antineoplazice din cancerul mamar (BCRP – Breast cancer resistance protein) și ale glicoproteinei P

Administrarea de regorafenib (160 mg timp de 14 zile) înaintea administrării unei doze unice de rosuvastatină (5 mg), un substrat al BCRP, a determinat o creștere de 3,8 ori a expunerii medii (ASC) a rosuvastatinei și o creștere de 4,6 ori a C_{max} .

Acest lucru indică faptul că administrarea concomitentă de regorafenib poate crește concentrațiile plasmatice ale altor substraturi ale BCRP administrate concomitent (de exemplu, metotrexat, fluvastatină, atorvastatină). În consecință, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru semne și simptome ale expunerii crescute la substraturile BCRP.

Date clinice indică faptul că regorafenib nu are un efect asupra farmacocineticii digoxinei. În consecință, poate fi administrat concomitent cu substraturi ale glicoproteinei P, cum este digoxina, fără a avea o interacțiune medicamentoasă relevantă clinic.

Inhibitori ai glicoproteinei-P și ai BCRP / Inductori ai glicoproteinei-P și ai BCRP

Studiile *in vitro* indică faptul că metaboliții activi M-2 și M-5 sunt substraturi pentru glicoproteina-P și BCRP. Inhibitorii și inductorii BCRP și ai glicoproteinei-P pot influența expunerea la M-2 și M-5. Semnificația clinică a acestor constatări nu este cunoscută (vezi, de asemenea, punctul 5.2).

Substraturi selective ale izoformei CYP

Datele *in vitro* indică faptul că regorafenib este un inhibitor competitiv al citocromilor CYP2C8 (valoare K_i 0,6 micromolar), CYP2C9 (valoare K_i 4,7 micromolar), CYP2B6 (valoare K_i 5,2 micromolar) la concentrațiile plasmatice obținute *in vivo* la starea de echilibru (concentrația plasmatică maximă 8,1 micromolar). Potența inhibitoare *in vitro* asupra CYP3A4 (valoare K_i 11,1 micromolar) și CYP2C19 (valoare K_i 16,4 micromolar) a fost mai puțin pronunțată.

S-a efectuat un studiu clinic cu substrat de probă pentru a evalua efectul unei doze de regorafenib 160 mg, administrată timp de 14 zile, asupra farmacocineticii substraturilor de probă ale izoenzimelor CYP2C8 (rosiglitazonă), CYP2C9 (warfarină-S), CYP2C19 (omeprazol) și CYP3A4 (midazolam).

Datele de farmacocinetică arată că regorafenib poate fi administrat concomitent cu substraturi ale izoenzimelor CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 și CYP2C19 fără interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Antibiotice

Profilul concentrație-timp indică faptul că regorafenib și metaboliții acestuia pot pătrunde în circulația enterohepatică (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu neomicină, un medicament antimicrobian care este absorbit în proporții scăzute și care este utilizat pentru eradicarea microflorei gastro-intestinale (aceasta poate interfera cu circulația enterohepatică a regorafenib) nu a avut niciun efect asupra expunerii la regorafenib, dar s-a înregistrat o scădere de aproximativ 80% a expunerii la metaboliții activi M-2 și M-5 care au arătat *in vitro* și *in vivo* activitate comparabilă din punct de vedere farmacologic cu cea a regorafenib. Nu se cunoaște semnificația clinică a interacțiunii cu neomicina, dar poate duce la o eficacitate scăzută a regorafenib. Interacțiunile farmacocinetice cu alte antibiotice nu au fost studiate.

Medicamente agenți chelatori ai acizilor biliari

Regorafenib, M-2 și M-5 sunt susceptibili pentru a intra în circuitul enterohepatic (vezi pct. 5.2). Medicamentele agenți chelatori ai acizilor biliari, cum sunt colestiramina și cholestagelul, pot interacționa cu regorafenib, formând complexe insolubile care pot afecta absorbția (sau reabsorbția), rezultând astfel o expunere potențial scăzută. Semnificația clinică a acestor interacțiuni potențiale nu este cunoscută, dar poate duce la o scădere a eficacității regorafenib.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la faptul că regorafenib poate provoca afectare fetală.

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea regorafenib la femeile gravide.

Pe baza mecanismului de acțiune al acestuia, se suspectează că regorafenib provoacă afectare fetală atunci când este administrat în timpul sarcinii. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Stivarga nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă regorafenib sau metaboliții acestuia se elimină în laptele uman.

La șobolani, regorafenib sau metaboliții acestuia se elimină în laptele matern. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Regorafenib poate afecta creșterea și dezvoltarea sugarului (vezi pct. 5.3).

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Stivarga.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectul Stivarga asupra fertilității la om. Rezultatele provenite din studiile la animale indică faptul că regorafenib poate afecta fertilitatea masculină și feminină (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Stivarga asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă în timpul tratamentului cu Stivarga pacienții prezintă simptome care le afectează capacitatea de concentrare și de reacție, acestora li se recomandă să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția efectului medicamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul global de siguranță al Stivarga se bazează pe datele provenite de la peste 4800 pacienți tratați în studiile clinice, incluzând datele dintr-un studiu de fază III controlat cu placebo, provenind de la 636 pacienți cu neoplasm colorectal metastazat (CCR), 132 pacienți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) și 374 pacienți cu cacinom hepatocelular (CHC).

Profilul de siguranță al regorafenib din aceste studii a fost în concordanță cu rezultatele de siguranță obținute din studiul de fază III B, efectuat la 2872 pacienți cu neoplasm colorectal metastazat, a căror boală a progresat după tratamentul cu tratamentele standard.

Cele **mai grave** reacții adverse la medicament observate la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga sunt afectare hepatică severă, hemoragie, perforație gastro-intestinală și infecție.

Reacțiile adverse la medicament observate **cel mai frecvent** ($\geq 30\%$) la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga sunt: durere, reacții cutanate mână-picior, astenie/fatigabilitate, diaree, scădere a apetitului alimentar și a aportului alimentar, hipertensiune arterială și infecții.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament raportate în studiile clinice la pacienții tratați cu Stivarga sunt prezentate în Tabelul 3. Acestea sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și termenul MedDRA cel mai adecvat este utilizat pentru a descrie o anumită reacție și sinonimele acesteia și patologiiile asociate.

Reacțiile adverse la medicament sunt grupate în funcție de frecvențele acestora. Grupele de frecvență sunt definite prin următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) și rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu Stivarga

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Infecții și infestări	Infecție*			
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				kerato-acantom/ Carcinom cutanat cu celule scuamoase
Tulburări hematologice și limfatic	Trombocitopenie Anemie	Leucopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate	
Tulburări endocrine		Hipotiroidie		
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a apetitului alimentar și a aportului alimentar	Hipopotasemie Hipofosfatemie Hipocalcemie Hiponatremie Hipomagneziemie Hiperuricemie Deshidratare		
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Tremor Neuropatie periferică		Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (PRES)
Tulburări cardiace			Infarct miocardic Ischemie miocardică	
Tulburări vasculare	Hemoragie* Hipertensiune arterială		Crize hipertensive	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Disfonie			
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Stomatită Vărsături Greață	Disgeuzie Xerostomie Reflux gastro-esofagian Gastroenterită	Perforație gastro-intestinală* Fistulă gastro-intestinală Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare	Hiperbilirubinemie Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor		Afectare hepatică severă*#	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacții cutanate mână-picior** Erupecții cutanate tranzitorii	Alopecie Xerodermie Erupecții cutanate exfoliative	Afectări ale unghiilor Eritem polimorf	Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Proteinurie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie/ fatigabilitate Durere Febră Inflamații ale mucoaselor			
Investigații diagnostice	Scădere în greutate	Creșteri ale amilazemiei Creșteri ale lipazemiei Valori anormale ale Raportului Internațional Normalizat		

* s-au raportat cazuri letale

** sindrom de eritrosiestezie palmo-plantară în terminologia MedDRA

conform criteriilor privind leziunile hepatice induse de medicamente (DILI – drug-induced liver injury) ale grupului de lucru format din experți internaționali cu privire la DILI

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În majoritatea cazurilor de afectare hepatică severă, disfuncția hepatică a debutat în primele 2 luni de tratament și s-a caracterizat printr-un tipar hepatocelular de deteriorare, cu valori serice crescute ale transaminazelor >20xLSN, urmate de creșterea concentrațiilor plasmatice ale bilirubinei. În cadrul studiilor clinice, s-a observat o incidență crescută de afectare hepatică severă cu evoluție letală la pacienții japonezi (~1,5%) tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții care nu sunt japonezi (<0,1%).

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, incidența globală a hemoragiilor a fost de 18,2% la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga și de 9,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Majoritatea cazurilor cu hemoragie la pacienții tratați cu Stivarga au avut severitate ușoară până la moderată (gradul 1 și 2: 15,2%), în mod particular epistaxis (6,1%). Reacțiile letale la pacienții tratați cu Stivarga au fost mai puțin frecvente (0,7%) și au inclus reacții la nivel cerebral, respirator, gastrointestinal și genitourinar.

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, infecțiile au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (toate gradele: 31,6% față de 17,2 %). Majoritatea cazurilor de infecții la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga au avut severitate ușoară până la moderată (gradul 1 și 2: 23,0%) și au inclus infecții ale tractului urinar (5,7%), rinofaringită (4,0%), infecții fungice sistemice și muco-cutanate (3,3%), precum și pneumonie (2,6%). Reacții letale asociate cu infecția au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu Stivarga (1,0 %), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,3%) și au fost în principal evenimente respiratorii.

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, incidența globală a reacției cutanate mână-picior a fost mai mare la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (toate gradele: 51,4% comparativ cu 6,5% la pacienții cu CRC, 66,7%

comparativ cu 15,2% la pacienții cu GIST și 51,6% comparativ cu 7,3% la pacienții cu CHC). Majoritatea cazurilor de reacție cutanată mână-picior la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga au apărut în timpul primului ciclu de tratament și au avut severitate ușoară până la moderată (Gradul 1 și 2: 34,3% în cazul pacienților cu CCR, 44,7% în cazul pacienților cu GIST și 39,3% în cazul pacienților cu CHC). Incidența reacției cutanate mână-picior de gradul 3 a fost de 17,1% (în cazul pacienților cu CCR), 22,0% (în cazul pacienților cu GIST) și 12,3% (în cazul pacienților cu CHC). Incidența generală a reacției cutanate mână-picior (74,8% în cazul pacienților cu CCR, 88,2% în cazul pacienților cu GIST și 67,1% în cazul pacienților cu CHC) a fost mai mare la pacienții asiatici tratați cu Stivarga, comparativ cu alte populații. La populația asiatică, incidența reacției cutanate mână-picior de gradul 3 a fost de 20,5% în cazul pacienților cu CCR, de 23,5% în cazul pacienților cu GIST și 13,5% în cazul pacienților cu CHC (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, incidența generală a hipertensiunii arteriale a fost mai mare la pacienții tratați cu Stivarga, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (29,6% comparativ cu 7,5% în cazul pacienților cu CRC, 60,6% comparativ cu 25,8% în cazul pacienților cu GIST și 31,0% comparativ cu 6,2% în cazul pacienților cu CHC). Majoritatea cazurilor de hipertensiune arterială la pacienții tratați cu Stivarga au apărut în timpul primului ciclu de tratament și au avut severitate ușoară până la moderată (Gradul 1 și 2: 20,9% în cazul pacienților cu CCR, 31,8% în cazul pacienților cu GIST și 15,8% în cazul pacienților cu CHC). Incidența hipertensiunii de Grad 3 a fost de 8,7% (în cazul pacienților cu CCR), 28,0% (în cazul pacienților cu GIST) și 15,2% (în cazul pacienților cu CHC). În cadrul studiului clinic la pacienții cu GIST s-a raportat un caz de hipertensiune arterială de gradul 4.

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, incidența totală a proteiuriei emergente la tratament a fost de 9,1% la pacienții tratați cu Stivarga, comparativ cu 1,9% la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Dintre aceste evenimente, 35,6% în brațul cu Stivarga și 54,5% în brațul cu placebo au fost raportate ca nerecuperate / nerezolvate.

În cadrul tuturor studiilor clinice, evenimentele privind tulburările cardiace (toate gradele) la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga s-au raportat mai frecvent (13,7% comparativ cu 6,5%) la pacienții în vârstă de 75 ani sau peste (N=410), comparativ cu pacienții cu vârsta sub 75 ani (N=4108).

Rezultate anormale ale analizelor de laborator

Valorile anormale ale analizelor de laborator rezultate în urma tratamentului, observate în cadrul studiilor de fază III controlate cu placebo sunt prezentate în Tabelul 4 și Tabelul 4a (vezi, de asemenea pct. 4.4)

Tabelul 4: Valorile anormale ale analizelor de laborator rezultate în urma tratamentului, raportate în cadrul studiului de fază III controlat cu placebo la pacienți cu CCR metastazat (CORRECT), GIST (GRID) și CHC (RESORCE)

Parametrul de laborator (în % din probele investigate)	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				CHC (RESORCE)			
	Stivarga plus BSC (n= 500)	Placebo plus BSC (n=253)	Stivarga plus BSC (n= 500)	Placebo plus BSC (n=253)	Stivarga plus BSC (n= 132)	Placebo plus BSC (n= 66)	Stivarga plus BSC (n=132)	Placebo plus BSC (n= 66)	Stivarga plus BSC (n= 374)	Placebo plus BSC (n=193)	Stivarga plus BSC (n= 374)	Placebo plus BSC (n=193)
	Gradul ^a				Grade ^b				Grade ^b			
	Toate gradele %		Gradul 3/4 %		Toate gradele %		Gradul 3/4 %		Toate gradele %		Gradul 3/4 %	
Tulburări hematologice și limfatice												
Scădere a valorii hemoglobinei	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Scădere a numărului de trombocite	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Scădere a numărului de neutrofile	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Scădere a numărului de limfocite	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Tulburări metabolice și de nutriție												
Scădere a calcemiei	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Scădere a potasemiei	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Scădere a fosfatemiei	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Tulburări hepatobiliare												
Creștere a bilirubinemiei	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	4,5	15,9	15,7
Creștere a valorilor serice ale ASAT	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Creștere a valorilor serice ale ALAT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Tulburări renale și ale căilor urinare												
Proteinurie	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Investigații diagnostice												
Creștere a valorilor INR*	23,7	16,6	4,2	1,6	9,3	12,5	1,6	4,7	44,4	35,4	0,7	2,1
Creștere a valorilor lipazemiei	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Creștere a valorilor amilazemiei	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), Versiunea 3.0

^b Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), Versiunea 3.0

*INR (International Normalized Ratio)

BSC - Cel mai bun tratament de susținere

Comparativ cu studiul global de fază III pentru CCR (CORRECT) în care au fost înrolați predominant pacienți caucazieni (~80%), în studiul asiatic de fază III pentru CCR (CONCUR) în care au fost înrolați predominant (> 90%) pacienți din Asia de Est, s-a observat o incidență mai mare a valorilor serice crescute ale enzimelor hepatice la pacienții tratați cu Stivarga.

Tabelul 4a: Valorile anormale ale analizelor de laborator ale enzimelor hepatice, rezultate în urma tratamentului, raportate în cadrul studiului de fază III controlat cu placebo efectuat la pacienți asiatici cu CCR metastazat (CONCUR)

Parametrii de laborator (în % din probele investigate)	Stivarga plus BSC [§] (N=136)			Placebo plus BSC [§] (N=68)		
	Toate gradele*	Gradul 3*	Gradul 4*	Toate gradele*	Gradul 3*	Gradul 4*
Creștere a bilirubinemiei	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Creștere a valorilor serice ale ASAT	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Creștere a valorilor serice ale ALAT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Cel mai bun tratament de susținere (BSC - Best Supportive Care)

* Criteriile terminologice comune pentru evenimente adverse (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), Versiunea 4.0

În cadrul studiilor clinice de fază III, controlate cu placebo, testele privind hormonul de stimulare tiroidiană (TSH) au arătat valori după momentul inițial > LSVN la 34,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat Stivarga și la 17,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. La 6,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat Stivarga și la 1,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-au raportat valori ale TSH după momentul inițial > 4 x LSVN. La 29,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat Stivarga și la 20,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-au raportat concentrații plasmatice de triiodotironină liberă (T3 liberă) după momentul inițial sub limita inferioară a valorilor normale (< LIVN). La 8,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat Stivarga și la 5,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo s-au raportat concentrații plasmatice de tiroxină liberă (T4 liberă) după momentul inițial < LIVN. În general, aproximativ 4,6% dintre pacienții tratați cu Stivarga au dezvoltat hipotiroidism, cu necesitatea unui tratament de substituție hormonală.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă de Stivarga în cadrul studiilor clinice a fost de 220 mg pe zi. Reacțiile adverse observate cel mai frecvent la această doză au fost: reacții dermatologice, disfonie, diaree, inflamație a mucoaselor, xerostomie, scădere a apetitului alimentar, hipertensiune arterială și fatigabilitate.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Stivarga. În cazul în care se suspectează supradozajul, administrarea Stivarga trebuie oprită imediat, trebuie inițiat cel mai bun tratament de susținere de către un profesionist din domeniul sănătății și pacientul trebuie ținut sub observație până la stabilizarea clinică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-neoplazice, inhibitori ai protein-kinazei; codul ATC: L01XE21

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Regorafenib este un medicament cu administrare orală cu acțiune de inhibare tumorală, care blochează marcat protein-kinaze multiple, incluzând kinazele implicate în angiogeneza tumorală (VEGFR1, -2, -3, TIE2), în oncogeneză (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) în metastazare (VEGFR3, PDGFR, FGFR) și în imunitatea tumorală (CSF1R). În mod special, regorafenib inhibă KIT mutant, un factor oncogen major pentru tumorile stromale gastrointestinale, blocând astfel proliferarea celulelor tumorale. În studiile preclinice, regorafenib a demonstrat activitate antitumorală marcată asupra unui spectru larg de modele tumorale, incluzând modele cum ar fi tumori colorectale, stromale gastrointestinale și hepatocelulare, prin intermediul acțiunii anti-angiogene și al celei anti-proliferative. În plus, regorafenib a redus numărul macrofagelor asociate tumorilor și a prezentat efecte anti-metastazare *in vivo*. Metaboliții principali la om (M-2 și M-5) au prezentat eficacități similare în comparație cu regorafenib, pe modelele *in vitro* și pe cele *in vivo*.

Eficacitate și siguranță clinică

Neoplasm colorectal metastazat (CCR)

Eficacitatea și siguranța clinică a Stivarga au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, internațional (CORRECT) efectuat la pacienții cu neoplasm colorectal metastazat, cu progresie a bolii după eșecul tratamentului standard.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost Supraviețuirea Globală (OS – Overall Survival). Criteriile secundare de evaluare au fost Supraviețuirea în Absența Progresiei Bolii (PFS – Progression Free Survival), Rata Răspunsului Tumoral Obiectiv (ORR – Objective Tumour Response Rate) și Rata de Control a Bolii (DCR – Disease Control Rate).

În total, 760 pacienți au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a li se administra regorafenib 160 mg (4 comprimate de Stivarga, fiecare conținând regorafenib 40 mg) pe cale orală, o dată pe zi plus cel mai bun tratament de susținere (BSC - Best Supportive Care) (N=505) sau corespunzător placebo plus BSC (N=255), timp de 3 săptămâni de tratament, urmate de 1 săptămână fără tratament. Doza zilnică medie administrată de regorafenib a fost de 147 mg.

Pacienții au continuat tratamentul până în momentul progresiei bolii sau al apariției unor efecte toxice inacceptabile. S-a efectuat o analiză intermediară planificată în prealabil, în vederea evaluării eficacității în momentul în care au apărut 432 decese. Studiul a fost deschis după ce această analiză intermediară a OS, planificată în prealabil, a depășit limita de eficacitate prespecificată.

Dintre cei 760 pacienți randomizați, vârsta medie a fost de 61 de ani, 61% au fost bărbați, 78% au fost de rasă caucaziană și toți pacienții au avut un indice de performanță (IP) ECOG la momentul inițial de 0 sau 1. În timpul tratamentului cu Stivarga, la 11,4% dintre pacienți s-a raportat o valoare a IP ECOG ≥ 2 . Valoarea medie a duratei tratamentului și a dozei zilnice, precum și rata de modificare a dozei și de reducere a dozei au fost similare cu cele observate la pacienți cu o valoare raportată a IP ECOG ≥ 2 , cărora li s-a administrat placebo (8,3%). Majoritatea pacienților cu IP ECOG ≥ 2 au oprit tratamentul din cauza progresiei bolii. Localizarea principală a bolii a fost colonul (65%), rectul (29%) sau ambele (6%). KRAS de tip mutant s-a raportat la 57% dintre pacienții incluși în studiu.

La majoritatea pacienților (52%) s-au administrat cel mult 3 cicluri anterioare de tratament pentru boala metastazată. Tratamentul a inclus chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF și, dacă pacientul prezenta gena KRAS de tip sălbatic, un tratament anti-EGFR.

Adăugarea Stivarga la BSC a determinat supraviețuirea semnificativ mai lungă, comparativ cu placebo plus BSC, cu o valoare pentru HR de 0,774, cu o valoare a $p=0,005178$ la testul log rank stratificat, [95% ÎÎ 0,636, 0,942] și o supraviețuire globală mediană (OS) de 6,4 luni față de 5,0 luni (vezi Tabelul 5 și Figura 1). Supraviețuirea mediană în absența progresiei bolii (PFS) a fost semnificativ mai lungă la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga plus BSC (indice de risc HR 0,494, $p < 0,000001$, vezi Tabelul 5). Rata de răspuns (răspuns complet sau răspuns parțial) a fost de 1% și 0,4% pentru pacienții tratați cu Stivarga și respectiv cei la care s-a administrat placebo ($p= 0,188432$ unilaterială). Rata de Control a Bolii (DCR) (răspuns complet, răspuns parțial sau boală stabilă) a fost semnificativ mai crescută la pacienții tratați cu Stivarga (41,0% față de 14,9%, $p < 0,000001$, unilaterială).

Tabelul 5: Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul CORRECT

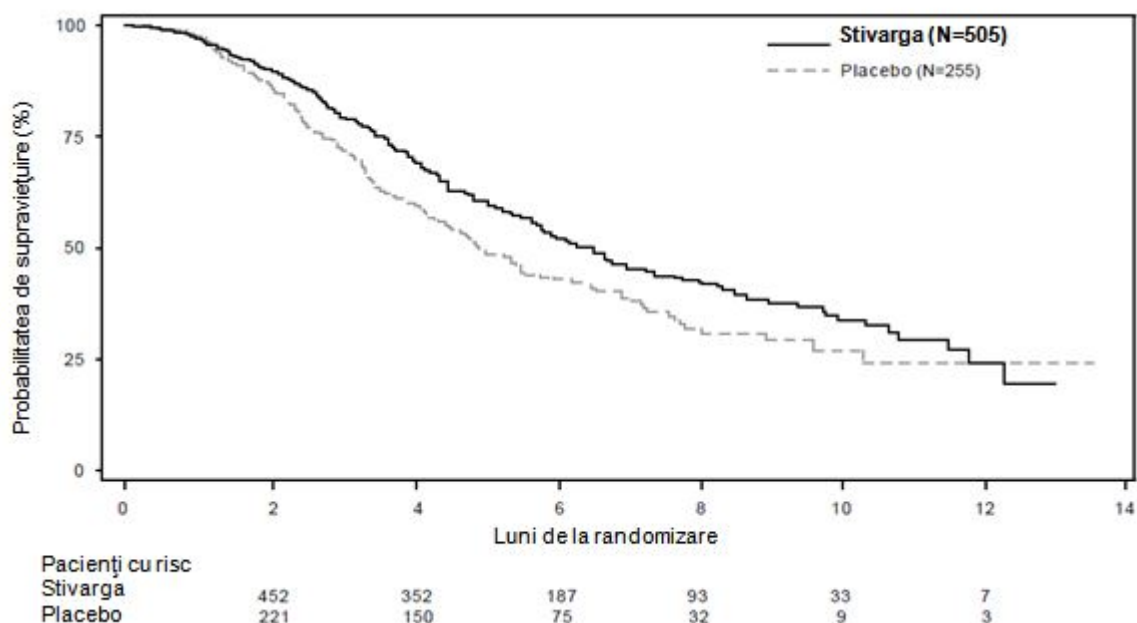
Parametru de eficacitate	Indice de Risc (HR)* (ÎÎ 95%)	Valoare p (unilaterială)	Mediana (95% ÎÎ)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=505)	Placebo plus BSC [§] (N=255)
Supraviețuirea Globală (OS)	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 luni (5,9; 7,3)	5,0 luni (4,4; 5,8)
Supraviețuirea în Absența Progresiei Bolii(PFS)**	0,494 (0,419; 0,582)	< 0,000001	1,9 luni (1,9; 2,1)	1,7 luni (1,7; 1,7)

[§] Cel mai bun tratament de susținere (BSC - Best Supportive Care)

* Indice de risc (HR) < 1 în favoarea Stivarga

** pe baza evaluării investigatorului cu privire la răspunsul tumoral

Figura 1: Curba Kaplan-Meier cu privire la OS



Analizele de subgrup pentru OS și PFS în funcție de vârstă (< 65; ≥ 65), gen, IP ECOG, localizarea principală a bolii, timpul de la primul diagnostic de boală metastazată, tratamentul anterior împotriva neoplasmului, liniile anterioare de tratament pentru boala metastazată și statusul mutației KRAS a arătat un efect al tratamentului favorabil pentru regorafenib, față de placebo.

Rezultatele analizelor de subgrup în funcție de statusul mutațiilor KRAS istorice au arătat un efect al tratamentului pentru OS favorabil pentru regorafenib, față de placebo, pentru pacienții cu tumori KRAS de tip sălbatic, în timp ce un efect numeric scăzut a fost raportat la pacienții cu tumori KRAS mutante; efectul favorabil al tratamentului regorafenib în ceea ce privește PFS a fost observat indiferent de statusul mutațiilor KRAS. Indicele de risc (HR) (ÎÎ 95%) pentru OS a fost de 0,653 (0,476 la 0,895) la pacienții cu tumori KRAS de tip sălbatic și de 0,867 (0,670 la 1,123) la pacienții cu tumori KRAS mutante, fără o evidență de heterogenitate asupra efectului tratamentului (test de interacțiune nesemnificativă). Indicele de risc (HR) (ÎÎ 95%) pentru PFS a fost de 0,475 (0,362 la 0,623) la pacienții cu tumori KRAS de tip sălbatic și de 0,525 (0,425 la 0,649) la pacienții cu tumori KRAS mutante.

Un al doilea studiu de fază III, internațional, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (CONCUR) a evaluat eficacitatea și siguranța Stivarga la 204 pacienți asiatici cu cancer colorectal metastazat (> 90% din Asia de Est) tratați anterior, la care s-a înregistrat progresia bolii după eșecul chimioterapiei pe bază de fluoropirimidină. Numai 59,5% dintre pacienții înrolați în studiul CONCUR fuseseră tratați anterior cu medicamente care țintesc VEGF sau EGFR. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost OS. Adăugarea de Stivarga la BSC a dus la o supraviețuire semnificativ mai lungă, comparativ cu placebo plus BSC, cu un indice de risc de 0,550 ($p = 0,000159$ la testul log rank stratificat) și o OS mediană de 8,8 luni față de 6,3 luni [ÎÎ 95% 0,395, 0,765]. PFS a fost, de asemenea, mai lungă la pacienții la care s-a administrat Stivarga plus BSC (indice de risc: 0,311, $p < 0,000001$), PFS mediană a fost de 3,2 luni pentru Stivarga față de 1,7 luni pentru placebo. Profilul de siguranță al Stivarga plus BSC în studiul CONCUR a fost în concordanță cu profilul de siguranță observat în studiul CORRECT.

Tumori stromale gastrointestinale (GIST)

Eficacitatea și siguranța clinică ale Stivarga au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic de fază III (GRID), controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, multicentric, internațional, efectuat la pacienți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST), tratați anterior cu 2 inhibitori ai tirozin-kinazei (imatinib și sunitinib).

Analiza criteriului principal de evaluare a eficacității - Supraviețuirea în Absența Progresiei Bolii (PFS) a fost efectuată după apariția a 144 evenimente PFS (evaluare centrală în regim orb). Au fost evaluate, de asemenea, criteriile secundare care au inclus Timpul până la Progresia Bolii (TTP – Time To Progression) și Supraviețuirea Globală (OS) (analiza intermediară).

În total, 199 pacienți cu GIST au fost randomizați în proporție de 2:1 pentru a li se administra regorafenib 160 mg plus cel mai bun tratament de susținere (BSC; N=133), pe cale orală, o dată pe zi sau corespunzător placebo plus BSC (N=66), timp de 3 săptămâni de tratament, urmate de 1 săptămână fără tratament. Doza zilnică medie de regorafenib administrată a fost de 140 mg.

Pacienții au continuat tratamentul până în momentul progresiei bolii sau până la apariția unor efecte toxice inacceptabile. Pacienților cărora li s-a administrat placebo și la care a apărut progresia bolii li s-a permis utilizarea de regorafenib în regim deschis (opțiunea tratamentului încrucișat). Pacienților cărora li s-a administrat regorafenib la care a apărut progresia bolii și pentru care, în opinia investigatorului, tratamentul cu regorafenib a prezentat un beneficiu clinic, li s-a oferit oportunitatea de a continua tratamentul cu regorafenib în regim deschis.

Dintre cei 199 pacienți randomizați, cu vârsta medie de 58 de ani, 64% au fost bărbați, 68% au fost de rasă caucaziană și toți pacienții au avut un indice de performanță ECOG la momentul inițial de 0 sau 1. Valoarea mediană globală a timpului de la cea mai recentă progresie sau recurență până la randomizare a fost de 6 săptămâni.

Tratamentul cu regorafenib plus BSC a determinat valori ale PFS semnificativ mai mari, comparativ cu administrarea placebo plus BSC, cu un indice de risc (HR) de 0,268 [Î 95% 0,185; 0,388] și o valoare mediană a PFS de 4,8 luni față de 0,9 luni ($p < 0,000001$). Riscul relativ al progresiei bolii sau al decesului a fost redus cu aproximativ 73,2% la pacienții cărora li s-a administrat regorafenib, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi Tabelul 6, Figura 2). Creșterea valorilor PFS a fost aceeași, indiferent de vârstă, gen, regiune geografică, cicluri de tratament anterioare, indice de performanță ECOG.

TTP a fost semnificativ mai lung la pacienții cărora li s-a administrat regorafenib plus BSC, decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo plus BSC, cu un indice de risc de 0,248 [Î 95% 0,170, 0,364] și o valoare mediană a TTP de 5,4 luni față de 0,9 luni ($p < 0,000001$) (vezi Tabelul 6).

Indicele de risc (HR) pentru analiza OS a fost 0,772 (Î 95%; 0,423; 1,408; $p = 0,199$; valoarea mediană a OS nu a fost atinsă în cadrul niciunuia dintre grupuri); la 85% dintre pacienții randomizați inițial în grupul cu administrare placebo s-a administrat tratament cu regorafenib după progresia bolii (vezi Tabelul 6, Figura 3).

Tabelul 6: Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul GRID

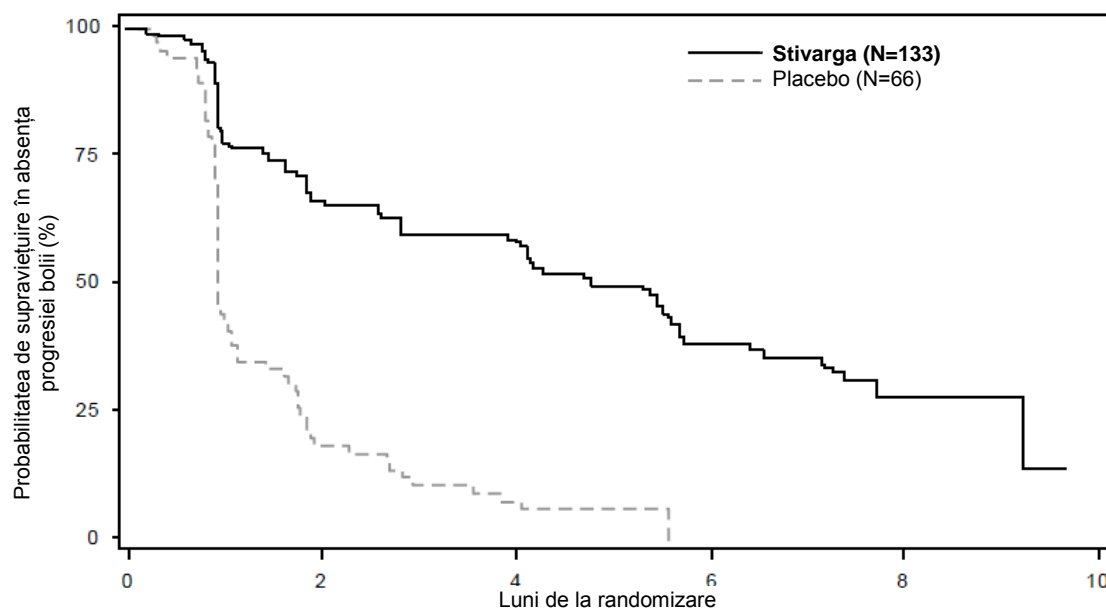
Parametru de eficacitate	Indice de Risc (HR)* (Î 95%)	Valoare p (unilaterală)	Mediana (Î 95%)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=133)	Placebo plus BSC [§] (N=66)
PFS	0,268 (0,185, 0,388)	< 0,000001	4,8 luni (4,0; 5,7)	0,9 luni (0,9; 1,1)
TTP	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 luni (4,1; 5,7)	0,9 luni (0,9; 1,1)
OS	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NA**	NA**

[§] Cel mai bun tratament de susținere (BSC - Best Supportive Care)

* Indice de risc (HR) < 1 în favoarea Stivarga

** NA: nu s-a atins

Figura 2: Curbele Kaplan-Meier cu privire la PFS



Pacienți cu risc

Stivarga

Placebo

82

12

72

5

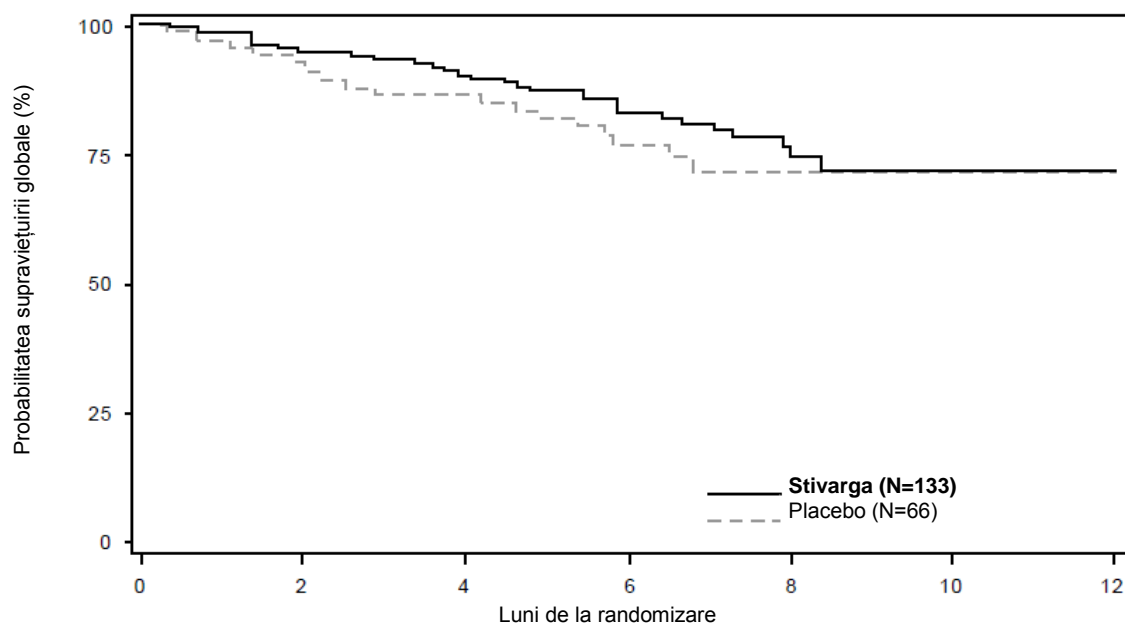
27

0

9

0

Figura 3: Curbele Kaplan-Meier cu privire la OS



Pacienți cu risc

Stivarga

Placebo

126

61

119

57

94

41

39

16

10

3

1

1

În plus, la 56 dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo plus BSC s-a administrat Stivarga după inițierea tratamentului încrucișat în urma progresiei bolii și un total de 41 dintre pacienții cărora li s-a administrat Stivarga plus BSC au continuat tratamentul cu Stivarga după progresia bolii. Valoarea mediană secundară a PFS (determinată pe baza evaluării investigatorului) a fost de 5,0 și respectiv 4,5 luni.

Carcinomul hepatocelular (CHC)

Eficacitatea și siguranța clinică a medicamentului Stivarga au fost evaluate într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, de fază III (RESORCE), efectuat la pacienții cu carcinom hepatocelular care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost Supraviețuirea Globală (OS). Criteriile secundare au fost Supraviețuirea în Absența Progresiei Bolii (PFS), Timpul până la Progresia Bolii (TTP), Rata de Răspuns Tumoral Obiectiv (ORR) și Rata de Control a Bolii (DCR).

În total, 573 pacienți cu CHC au fost randomizați 2: 1 pentru a li se administra fie regorafenib 160 mg pe cale orală o dată pe zi plus cel mai bun tratament de susținere (BSC) (n = 379) fie placebo plus BSC (n = 194), timp de 3 săptămâni de tratament, urmate de 1 săptămână fără terapie. Doza zilnică medie de regorafenib administrată a fost de 144 mg. Pacienții au fost eligibili să participe la studiu dacă au prezentat progresie a bolii evidențiată radiologic în timpul tratamentului cu sorafenib și dacă au avut disfuncție hepatică încadrată în clasa A Child-Pugh. Pacienții care au întrerupt definitiv tratamentul cu sorafenib din cauza toxicității induse de sorafenib sau care înainte de retragere au tolerat o doză de sorafenib mai mică de 400 mg, administrată o dată pe zi, au fost excluși din studiu. Randomizarea a fost efectuată în decurs de 10 săptămâni de la ultimul tratament cu sorafenib. Pacienții au continuat tratamentul cu Stivarga până la progresia bolii clinice sau radiologice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Cu toate acestea, pacienții aru putut continua tratamentul cu Stivarga după progresia bolii, în funcție de decizia investigatorului.

Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost comparabile între grupurile de tratament cu Stivarga și administrare de placebo și sunt prezentate mai jos pentru toți cei 573 pacienți randomizați:

- Vârsta medie: 63 ani
- Bărbați: 88%
- Caucazieni: 36%, Asiatici: 41%
- Indicele de performanță (IP) ECOG de 0: 66% sau Indicele de performanță (IP) ECOG de 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Etiologie: hepatită B (38%), hepatită C (21%), steato-hepatită non-alcoolică (NASH, 7%)
- Absența atât a invaziei macroscopice vasculare cât și a răspândirii extrahepatice tumorale: 19%
- Studiul BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) B: 13%; Stadiul BCLC C: 87%
- Proceduri de embolizare transarterială loco-regională sau de chemoperfuzie: 61%
- Radioterapie înainte de tratamentul cu regorafenib: 15%
- Durata medie a tratamentului cu sorafenib: 7,8 luni

Adăugarea Stivarga la BSC a avut ca rezultat o îmbunătățire semnificativă statistic a OS, în comparație cu placebo plus BSC cu un indice de risc (HR) de 0,62 [95% ÎI 0,498, 0,782], p = 0,000017 test de stratificare log rank, OS mediană de 10,6 luni versus 7,8 luni (vezi Tabelul 7 și Figura 4).

Tabel 7: Rezultatele privind eficacitatea provenite din studiul RESORCE

Parametru de eficacitate	Indice de Risc (HR)* (95% Î)	Valoare P (unilaterală)	Mediană (95% Î)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=379)	Placebo plus BSC [§] (N=194)
OS	0,624 (0,498; 0,782)	0,00017	10,6 luni (9,1; 12,1)	7,8 luni (6,3; 8,8)
PFS **	0,453 (0,369; 0,555)	<0,000001	3,1 luni (2,8; 4,2)	1,5 luni (1,4; 1,6)
TTP **	0,439 (0,355; 0,542)	<0,000001	3,2 luni (2,9; 4,2)	1,5 luni (1,4; 1,6)
			Procente	
ORR **#	NA	0,003650	11%	4%
DCR **#	NA	<0,000001	65%	36%

§ Cel mai bun tratament de susținere

* Indice de risc (HR) < 1 în favoarea Stivarga

** Pe baza evaluării de către investigator a răspunsului tumoral prin metoda RECIST modificată

Rata de răspuns (răspuns parțial sau complet), DCR (răspuns complet, răspuns parțial și boală stabilă timp de 6 săptămâni)

Figura 4: Curba Kaplan-Meier cu privire la OS

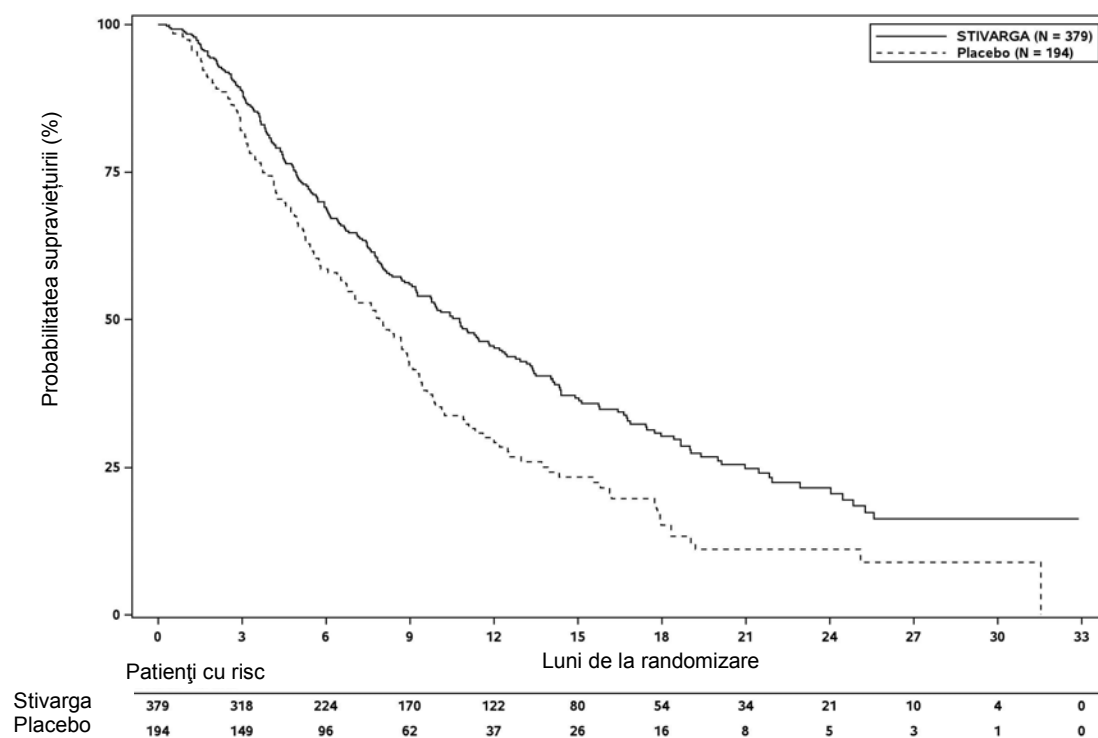
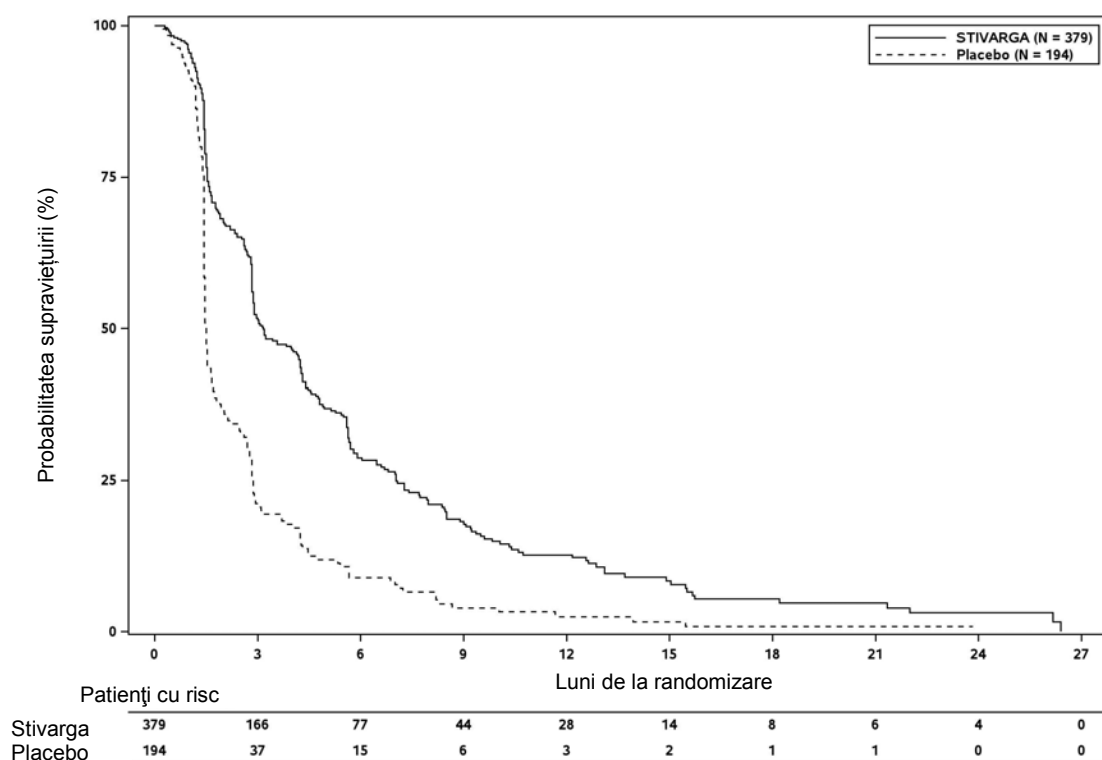


Figura 5: Curba Kaplan-Meier cu privire la PFS (mRECIST)



Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Stivarga la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul adenocarcinomului de colon și rect (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Stivarga la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul tumorilor maligne solide (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu Stivarga la toate subgrupurile de copii și adolescenți în tratamentul carcinomului hepatocelular (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Regorafenib atinge concentrații plasmatice medii de aproximativ 2,5 mg/l la aproximativ 3-4 ore după o doză orală unică de regorafenib 160 mg administrată sub forma a 4 comprimate, fiecare conținând 40 mg. În urma administrării de doze unice de 60 mg sau 100 mg, comparativ cu soluția orală, biodisponibilitatea relativă medie a comprimatelor a fost de 69% și respectiv 83%.

Concentrațiile regorafenib și ale metaboliților principali activi din punct de vedere farmacologic ai acestuia (M-2 și M-5) au fost maxime atunci când medicamentul a fost administrat după un mic dejun cu un conținut lipidic scăzut (ușor) comparativ cu administrarea după un mic dejun cu un conținut lipidic crescut sau în condiții de repaus alimentar. Expunerea la regorafenib a crescut cu 48% atunci când s-a administrat cu un mic dejun cu un conținut lipidic crescut și cu 36% atunci când s-a administrat cu un mic dejun cu un conținut lipidic scăzut, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Expunerea la metaboliții M-2 (N-oxid) și M-5 (N-oxid și N-demetil) este mai crescută atunci când regorafenib se administrează cu un mic dejun cu un conținut lipidic scăzut, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar și mai scăzută atunci când se

administrează cu o masă cu un conținut lipidic crescut, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

Distribuție

Profilurile concentrație plasmatică-timp ale regorafenib precum și ale metaboliților circulanți principali au indicat valori maxime multiple în intervalul de dozare de 24 ore, atribuite circulației enterohepatice. Legarea de proteine, *in vitro*, a regorafenib de proteinele plasmatică la om este crescută (99,5%). Legarea de proteine, *in vitro*, a M-2 și M-5 este și mai crescută (99,8% și respectiv 99,95%) decât cea a regorafenib. Metaboliții M-2 și M-5 sunt substraturi slabe ale gp P. Metabolitul M-5 este un substrat slab al BCRP.

Metabolizare

Regorafenib este metabolizat în principal de către ficat, prin metabolizare oxidativă mediată de izoenzima CYP3A4, dar și prin glucuronidare mediată de către UGT1A9. În plasmă au fost identificați doi metaboliți principali și șase metaboliți minori ai regorafenib. Metaboliții circulanți principali ai regorafenib în plasma umană sunt M-2 (N-oxid) și M-5 (N-oxid și N-demetil), activi din punct de vedere farmacologic și având concentrații similare cu cele ale regorafenib la starea de echilibru. M-2 este metabolizat în continuare prin metabolizare oxidativă mediată de către izoenzima CYP3A4, precum și prin glucuronidare mediată de către UGT1A9.

Metaboliții pot fi reduși sau hidrolizați în tractul gastrointestinal de către flora microbiană, ceea ce permite reabsorbția substanței active neconjugată și a metaboliților (circulația enterohepatică).

Eliminare

În urma administrării pe cale orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru regorafenib și metabolitul acestuia M-2 în plasmă este cuprins între 20 și 30 de ore în diferite studii. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare pentru metabolitul M-5 este de aproximativ 60 de ore (cu limite cuprinse între 40 și 100 de ore).

Aproximativ 90% din doza radioactivă a fost regăsită în decurs de 12 zile de la administrare, aproximativ 71% din doză fiind eliminată în materiile fecale (47% sub forma compusului inițial, 24% sub formă de metaboliți) și aproximativ 19% din doză este excretată în urină sub formă de glucuronide. Excreția urinară de glucuronide a scăzut sub 10% în condițiile stării de echilibru. Compusul inițial regăsit în materii fecale poate fi derivat din degradarea la nivel intestinal a glucuronidelor sau reducerea metabolitului M-2 (N-oxid), precum și din regorafenib neabsorbit. M-5 poate fi redus la M-4 la nivelul tractului gastrointestinal de către flora microbiană, permițând reabsorbția M-4 (circulația enterohepatică). M-5 se elimină în cele din urmă prin intermediul M-4 sub formă de M-6 (acid carboxilic) în materiile fecale.

Linearitate/non-linearitate

Expunerea sistemică la regorafenib la starea de echilibru crește proporțional cu doza până la 60 mg și mai puțin proporțional la doze mai mari de 60 mg. Acumularea regorafenib la starea de echilibru determină creșteri de aproximativ 2 ori ale concentrațiilor plasmatică, care corespund timpului de înjumătățire prin eliminare și frecvenței de dozare. La starea de echilibru, regorafenib atinge valorile medii ale concentrațiilor plasmatică maxime de aproximativ 3,9 mg/l (8,1 micromolar) după administrarea orală a regorafenib 160 mg și raportul între valoarea maximă și minimă a concentrațiilor plasmatică medii este mai mic de 2.

Ambii metaboliți, M-2 și M-5, manifestă acumulare non lineară, care poate fi determinată de reciclarea enterohepatică sau saturarea căii UGT1A9. Deși concentrațiile plasmatică ale M-2 și M-5 după administrarea unei doze unice de regorafenib sunt mult mai scăzute decât cele ale compusului inițial, concentrațiile plasmatică ale M-2 și M-5 la starea de echilibru sunt comparabile cu cele ale regorafenib.

Insuficiență hepatică

Expunerea la regorafenib și la metaboliții acestuia M-2 și M-5 este comparabilă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și pacienții cu funcție hepatică normală.

Datele limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) indică o expunere similară comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală după o doză unică de regorafenib 100 mg. Nu există date pentru pacienții cu insuficiență hepatică cu Child-Pugh C (severă). Regorafenib se elimină în principal prin intermediul ficatului, iar expunerea poate fi crescută la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Datele clinice disponibile și modelarea farmacocinetică pe baza fiziologiei indică o expunere similară la regorafenib și metabolizii acestuia, M-2 și M-5, la starea de echilibru la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală, expunerea la regorafenib a fost similară în timp ce expunerea la M-2 și M-5 a scăzut cu aproximativ 30% în condiții de echilibru, fapt care nu este considerat relevant din punct de vedere clinic.

Farmacocinetica regorafenib nu a fost studiată la pacienții cu boală renală în stadiul final. Totuși, modelarea farmacocinetică pe baza fiziologiei nu preconizează nicio modificare relevantă a expunerii la acești pacienți.

Vârșnici

Vârșta nu a influențat farmacocinetica regorafenib în cadrul intervalului de vârstă studiat (29 - 85 ani).

Gen

Farmacocinetica regorafenib nu este influențată de gen.

Diferențe etnice

Expunerea la regorafenib la diverse populații asiatice (chinezi, japonezi, coreeni) se încadrează în același interval observat la pacienții caucazieni.

Electrofiziologie cardiacă/Prelungirea QT

Nu s-au observat efecte de prelungire a intervalului QTc după administrarea de regorafenib 160 mg la starea de echilibru într-un studiu privind intervalul QT la pacienți cu neoplasm, de gen masculin și feminin.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate sistemică

După administrarea de doze repetate la șoareci, șobolani și câini, s-au observat reacții adverse la nivelul unui număr de organe, în principal la nivelul rinichiului, ficatului, tractului digestiv, glandei tiroide, sistemului limfo-/hematopoietic, sistemului endocrin, sistemului reproducător și al pielii. Într-un studiu cu durata de 26 săptămâni, de evaluare a toxicității după doze repetate, efectuat la șobolani, s-a observat o ușoară creștere a incidenței îngroșării valvelor atrioventriculare. Aceasta se poate datora accelerării unui proces fiziologic asociat înaintării în vârstă. Aceste efecte au apărut la expuneri sistemice cuprinse în intervalul sau inferioare expunerii anticipate la om (pe baza comparației ASC). La puii de șobolan sau la șobolanii aflați în perioada de creștere, precum și la cei tineri, alterările la nivelul dinților și oaselor și efectele adverse legate de sistemul reproducător au fost mai pronunțate, ceea ce indică un risc potențial pentru copii și adolescenți.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării

Nu s-au efectuat studii specifice asupra fertilității. Cu toate acestea, potențialul regorafenib de a afecta funcția de reproducere la ambele sexe trebuie avut în vedere pe baza modificărilor morfologice la nivelul testiculelor, ovarelor și uterului, observate după administrarea unor doze repetate la șobolani și câini la expuneri inferioare expunerii anticipate la om (pe baza comparației ASC). Modificările observate au fost numai parțial reversibile.

Efectul regorafenib asupra dezvoltării intrauterine a fost demonstrat la iepuri la expuneri inferioare expunerii anticipate la om (pe baza comparației ASC). Modificările principale observate au fost malformații ale sistemului urinar, inimii și vaselor principale și ale scheletului.

Genotoxicitatea și carcinogenitatea

Nu au existat indicații privind potențialul genotoxic al regorafenib evaluat în cadrul analizelor standard *in vitro* și *in vivo* la șoareci.

Nu au fost efectuate studii privind potențialul carcinogenetic al regorafenib.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile asupra evaluării riscului de mediu au arătat că regorafenib are un potențial persistent, bioacumulativ și toxic pentru mediu și poate prezenta un risc pentru apele de suprafață și pentru compartimentul de sediment (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu
Povidonă (K-25)
Siliciu coloidal, anhidru

Film

Oxid roșu de fier (E172)
Oxid galben de fier (E172)
Lecitină (derivată din soia)
Macrogol 3350
Alcool polivinilic, parțial hidrolizat
Talc
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După ce flaconul este deschis, medicamentul s-a dovedit a fi stabil timp de 7 săptămâni. După aceea, medicamentul trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se păstra flaconul bine închis.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din PEÎD (polietilenă de înaltă densitate), de culoare albă opacă, închis cu capac cu filet din PP/PP (polipropilenă) cu folie de sigilare și desicant sită moleculară.

Fiecare flacon conține 28 comprimate filmate.

Mărimi de ambalaj

Ambalaj cu 28 comprimate filmate.

Ambalaj multiplu conținând 84 (3 flacoane a câte 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se păstra desicantul în flacon.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 August 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Mai 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germania

B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct.4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța acestui medicament sunt stabilite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stivarga 40 mg comprimate filmate
regorafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține regorafenib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu și lecitină (derivată din soia), a se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
84 (3 x 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se păstra desiccantul în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

stivarga 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC –COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETĂ FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Stivarga 40 mg comprimate filmate
regorafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține regorafenib 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sodiu și lecitină (derivată din soia).
A se citi prospectul înainte de utilizare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se păstra desicantul în flacon.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Stivarga 40 mg comprimate filmate regorafenib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi punctul 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Stivarga și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stivarga
3. Cum să luați Stivarga
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stivarga
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stivarga și pentru ce se utilizează

Stivarga conține substanța activă regorafenib. Este un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului, prin încetinirea creșterii și răspândirii celulelor canceroase și prin oprirea alimentării cu sânge care să permită creșterea celulelor canceroase.

Stivarga este utilizat pentru tratamentul:

- cancerului de colon sau de rect care s-a răspândit în alte părți ale organismului la pacienții adulți cărora li s-au administrat alte tratamente sau care nu pot fi tratați cu alte medicamente (chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF și un tratament anti-EGFR).
- tumorilor stromale gastrointestinale (GIST), un tip de cancer al stomacului și al intestinului care s-a răspândit către alte zone ale organismului sau nu poate fi îndepărtat chirurgical, la pacienți adulți care au fost tratați anterior cu alte medicamente anticanceroase (imatinib și sunitinib).
- cancer de ficat la pacienții adulți care au fost tratați anterior cu un alt medicament anticanceros (sorafenib).

Dacă aveți orice întrebări despre modul în care acționează Stivarga sau despre motivul pentru care acest medicament v-a fost prescris, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Stivarga

Nu luați Stivarga

- dacă sunteți alergic la regorafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la punctul 6). **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Stivarga, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Aveți grijă deosebită când luați Stivarga

- **dacă aveți orice probleme cu ficatul**, incluzând sindromul Gilbert, cu semne cum sunt: colorare galbenă a pielii și a albului ochilor, urină închisă la culoare și confuzie și/sau dezorientare. Tratamentul cu Stivarga poate duce la un risc mai mare de apariție a problemelor de ficat. Înainte de tratament și în timpul tratamentului cu Stivarga, medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a monitoriza funcția ficatului dumneavoastră. Dacă funcția ficatului dumneavoastră este sever afectată, nu trebuie să fiți tratat cu Stivarga, deoarece nu există date cu privire la utilizarea Stivarga la pacienți cu funcție hepatică sever afectată.
- **dacă aveți o infecție** cu simptome precum febră mare, tuse severă, cu sau fără creștere a producției de mucus (spută), dureri severe în gât, dificultăți de respirație, arsuri/dureri la urinare, secreții vaginale neobișnuite sau iritații, roșeață, și/sau durere în orice parte a corpului. Medicul dumneavoastră vă poate opri temporar tratamentul.
- **dacă ați avut sau aveți probleme de sângerare** și dacă luați warfarină, fenprocumon sau un alt medicament care subțiază sângele pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge. Tratamentul cu Stivarga poate duce la un risc mai mare de sângerări. Înainte de a începe să luați Stivarga, medicul dumneavoastră poate decide efectuarea unor analize de sânge. Stivarga poate provoca sângerare severă la nivelul sistemului digestiv, de exemplu la nivelul stomacului, gâtului, rectului sau intestinului, sau la nivelul plămânilor, rinichilor, gurii, vaginului și/sau creierului. Solicitați imediat asistență medicală dacă vă confrunțați cu următoarele simptome: prezență a sângelui în scaun sau scaune de culoare neagră, prezență a sângelui în urină, dureri de stomac, tuse / vărsături cu sânge.
- **dacă aveți probleme severe la nivelul stomacului și intestinului** (perforare gastrointestinală sau fistulă), medicul dumneavoastră trebuie să decidă întreruperea tratamentului cu Stivarga. Solicitați imediat asistență medicală dacă suferiți de următoarele simptome: dureri de stomac severe sau dureri de stomac care nu dispar, vărsături cu sânge, scaune roșii sau negre.
- **dacă aveți durere de piept sau probleme de inimă**. Înainte de a începe să luați Stivarga și pe parcursul tratamentului, medicul dumneavoastră va verifica cât de bine funcționează inima dumneavoastră. Solicitați imediat asistență medicală dacă vă confrunțați cu următoarele simptome, deoarece acestea pot fi semne de atac de cord sau alimentare redusă a inimii cu sânge: senzație de disconfort sau durere în piept, care se poate extinde dincolo de piept, către umeri, brațe, spate, gât, dinți, mandibulă sau stomac și poate apărea intermitent; respirație scurtată, transpirație bruscă în timpul căreia pielea este rece și umedă, senzație de amețelă sau de leșin.
- **dacă apare o durere de cap severă și persistentă, dacă vă confrunțați cu tulburări de vedere, convulsii sau stare mentală modificată** (cum sunt confuzie, pierderi de memorie sau dezorientare) vă rugăm să contactați imediat medicul.
- **dacă aveți tensiune arterială crescută** - Stivarga poate determina creșterea tensiunii arteriale. Medicul dumneavoastră vă va controla tensiunea arterială înaintea și pe parcursul tratamentului și vă poate administra un medicament pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute.
- **dacă vi s-a efectuat recent sau urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală**. Stivarga poate afecta modul de vindecare a plăgii dumneavoastră și este posibil să fie necesară oprirea tratamentului cu Stivarga până la vindecarea plăgii.

- **dacă aveți probleme la nivelul pielii.** Stivarga poate produce roșeață, durere, umflare sau vezicule pe pielea palmelor sau a tălpii. Dacă observați orice modificări, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Pentru a gestiona simptomele, este posibil ca medicul să vă recomande utilizarea unor creme și/sau purtarea unor talonete în pantofi și a unor mănuși. Dacă vă confrunțați cu această reacție adversă, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza sau să întrerupă tratamentul până când starea dumneavoastră se ameliorează.

Înainte să vi se administreze Stivarga **spuneți medicului dumneavoastră dacă vreuna dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră.** În acest caz este posibil să aveți nevoie de tratament și de efectuarea mai multor analize (vezi de asemenea punctul 4 „Reacții adverse posibile”).

Copii și adolescenți

Stivarga nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de cancer de colon sau rect care s-a extins către alte părți ale organismului.

Siguranța și eficacitatea Stivarga la copii și adolescenți în indicația privind tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Nu există o utilizare relevantă a Stivarga la copii și adolescenți cu indicația cancer hepatic.

Stivarga împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală sau chiar vitaminele, suplimentele alimentare sau medicamentele din plante. Unele medicamente pot influența modul în care acționează Stivarga sau Stivarga poate influența modul în care acționează alte medicamente și poate provoca astfel reacții adverse grave. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreun medicament din lista de mai jos sau orice alte medicamente:

- unele medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, posaconazol și voriconazol)
- unele medicamente utilizate pentru tratamentul durerii (de exemplu acid mefenamic, diflunisal și acid niflumic)
- unele medicamente utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (de exemplu rifampicină, claritromicină, telitromicină)
- medicamente utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul epilepsiei (convulsiilor) (de exemplu fenitoină, carbamazepină sau fenobarbital)
- metotrexat, un medicament utilizat în mod obișnuit pentru tratamentul cancerului
- rosuvastatină, fluvastatină, atorvastatină, medicamente utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul valorilor mari ale colesterolului
- digoxină, un medicament utilizat în mod obișnuit pentru tratamentul insuficienței cardiace
- warfarină sau fenprocumon, medicamente utilizate în mod obișnuit pentru subțierea sângelui
- sunătoare (medicament obținut de asemenea fără prescripție), un tratament din plante pentru depresie.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Stivarga împreună cu alimente și băuturi

Evitați consumul de suc de grepfrut atunci când luați Stivarga. Acesta poate afecta modul de acțiune al Stivarga.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, deoarece Stivarga nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale administrării Stivarga în timpul sarcinii.

Evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Stivarga, deoarece acest medicament poate afecta fătul.

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului și până la cel puțin opt săptămâni după terminarea acestuia.

Nu trebuie să alăptați copilul în timpul tratamentului cu Stivarga, deoarece acest medicament poate afecta creșterea și dezvoltarea copilului dumneavoastră. **Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați.**

Stivarga poate reduce fertilitatea atât la bărbați, cât și la femei. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua Stivarga.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Stivarga influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă prezentați simptome asociate tratamentului, care vă afectează capacitatea de concentrare și de reacție, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Informații importante privind unele componente ale Stivarga

Acest medicament conține 55,8 mg sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) per doză zilnică (4 comprimate). Aceasta reprezintă echivalentul a 3% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată pentru un adult.

Acest medicament conține **lecitină** (derivată din soia) 1,68 mg pe doză zilnică (4 comprimate).

3. Cum să luați Stivarga

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza zilnică recomandată la adulți este de 4 comprimate de Stivarga 40 mg (regorafenib 160 mg). Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza. Luați doza de Stivarga pe care v-a prescris-o medicul. Medicul dumneavoastră vă va recomanda de obicei să luați Stivarga timp de 3 săptămâni, urmate de o pauză de 1 săptămână. Acesta este 1 ciclu de tratament.

Luați Stivarga la aceeași oră în fiecare zi, după o masă ușoară (cu un conținut scăzut de grăsimi). Înghițiți comprimatul întreg, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut scăzut de grăsimi) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi). Nu trebuie să luați Stivarga cu suc de greșefrut (vezi de asemenea punctul „Stivarga împreună cu alimente și băuturi”).

În caz de vărsături după administrarea regorafenib, nu trebuie să luați alte comprimate și trebuie să informați medicul.

Poate fi necesar ca medicul să vă reducă doza sau să decidă întreruperea sau oprirea tratamentului, permanent dacă este necesar. Veți continua să luați Stivarga atât timp cât acest lucru este benefic pentru dumneavoastră și nu prezentați reacții adverse inacceptabile.

Nu este necesară ajustarea dozelor dacă funcția ficatului dumneavoastră este ușor afectată. Dacă funcția ficatului dumneavoastră este ușor sau moderat afectată în timpul tratamentului cu Stivarga, medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze îndeaproape. Dacă funcția ficatului dumneavoastră este sever afectată, nu trebuie să vi se administreze Stivarga, deoarece nu există date privind utilizarea Stivarga la pacienții cu funcție a ficatului sever afectată.

Nu este necesară ajustarea dozelor dacă funcția rinichilor dumneavoastră este ușor, moderat sau sever afectată.

Dacă luați mai mult Stivarga mai mult decât trebuie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă ați luat mai mult decât doza prescrisă. Este posibil să aveți nevoie de îngrijiri medicale și medicul dumneavoastră vă poate spune să nu mai luați Stivarga.

Administrarea unei cantități prea mari de Stivarga poate crește probabilitatea apariției unor reacții adverse sau acestea pot fi mai severe, în special:

- reacții ale pielii (erupții trecătoare pe piele, vezicule, înroșire, durere, umflare, mâncărime sau cojire a pielii)
- modificări ale vocii sau răgușeală (*disfonie*)
- scaune frecvente sau apoase (*diaree*)
- dureri la nivelul gurii (*inflamații ale mucoaselor*)
- senzație de uscăciune a gurii
- poftă de mâncare scăzută
- tensiune arterială crescută (*hipertensiune arterială*)
- oboseală excesivă (*epuizare*).

Dacă uitați să luați Stivarga

Dacă ați omis o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte în aceeași zi. Nu luați două doze de Stivarga în aceeași zi pentru a compensa doza uitată din ziua precedentă. Spuneți medicului despre orice doză omisă.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acest medicament poate influența de asemenea rezultatele unor analize de sânge.

Cele mai grave reacții adverse pentru care s-au înregistrat și decese au fost:

- leziuni severe ale ficatului, sângerare, perforație gastrointestinală și infecție.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

Probleme de ficat

Tratamentul cu Stivarga poate duce la un risc mai mare pentru apariția unor probleme severe ale ficatului. Solicitați imediat asistență medicală dacă vă confrunțați cu următoarele simptome:

- colorarea în galben a pielii și a albului ochilor
- urină de culoare închisă
- confuzie și/sau dezorientare.

Acestea pot fi semne de afectare severă a ficatului.

Sângerare

Stivarga poate provoca sângerare severă la nivelul aparatului digestiv, și anume la nivelul stomacului, gâtului, rectului sau intestinului sau la nivelul plămânilor, rinichilor, gurii, vaginului și/sau creierului. Solicitați imediat asistență medicală dacă vă confrunțați cu următoarele simptome:

- prezență a sângelui în scaun sau scaune de culoare neagră
- prezență a sângelui în urină
- durere abdominală

- tuse / vărsături cu sânge.
- Acestea pot fi semne de sângerare.

Probleme la nivelul stomacului sau intestinale severe (perforație sau fistulă gastrointestinală)

Solicitați imediat asistență medicală dacă vă confrunțați cu următoarele simptome:

- durere severă la nivelul stomacului (abdomenului) sau durere de stomac care nu trece
- vărsături cu sânge
- scaune de culoare roșie sau neagră

Acestea pot fi semne ale unor probleme severe la nivelul stomacului sau la nivel intestinal.

Infecție

Tratamentul cu Stivarga poate duce la un risc mai mare de infecții, în special la nivelul tractului urinar, nasului, gâtului și plămânilor. Tratamentul cu Stivarga poate duce, de asemenea, la un risc mai mare de infecții fungice ale mucoasei, pielii sau corpului. Solicitați imediat asistență medicală dacă aveți următoarele simptome:

- febră mare
- tuse severă, cu sau fără o creștere a producției de mucus (spută)
- dureri în gât severe
- scurtarea respirației
- arsuri/dureri la urinare
- secreții neobișnuite sau iritații vaginale
- înroșire, umflare și/sau durere în orice parte a corpului.

Acestea pot fi semne ale unei infecții.

Alte reacții adverse asociate cu Stivarga enumerate în funcție de frecvență:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori)

- scădere a numărului de trombocite, caracterizată prin învinețirea sau sângerarea cu ușurință (*trombocitopenie*)
- scădere a numărului de globule roșii în sânge (*anemie*)
- scădere a poftei de mâncare și a consumului de alimente
- tensiune arterială crescută (*hipertensiune arterială*)
- modificări ale vocii sau răgușeală (*disfonie*)
- scaune frecvente sau apoase (*diaree*)
- senzație de durere sau uscăciune a gurii, durere la nivelul limbii, inflamație la nivelul cavității bucale (*stomatită și/sau inflamație a mucoasei*)
- senzație de rău (*greață*)
- vărsături
- valori crescute ale bilirubinei în sânge, o substanță produsă de către ficat (*hiperbilirubinemie*)
- modificări ale enzimelor produse de ficat, ceea ce poate indica faptul că ceva este în neregulă cu ficatul (creșterea transaminazelor)
- roșeață, durere, vezicule și umflături ale palmelor și tălpilor (*reacția cutanată mână-picior*)
- erupție trecătoare pe piele
- slăbiciune, senzație de lipsă de putere și energie, oboseală excesivă și somnolență neobișnuită (*astenie/epuizare*)
- durere
- febră
- scăderea în greutate.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori)

- scădere a numărului de globule albe în sânge (*leucopenie*)
- scădere a activității glandei tiroide (*hipotiroidie*)
- valori scăzute ale potasiului, fosfatului, calciului, sodiului sau magneziului în sânge (*hipopotasemie, hipofosfatemie, hipocalcemie, hiponatremie și hipomagneziemie*)

- valori crescute ale acidului uric în sânge (*hiperuricemie*)
- pierderea apei din organism (deshidratare)
- durere de cap
- tremurături (*tremor*)
- afecțiuni ale sistemului nervos care pot determina modificări de sensibilitate, precum amorțeală, furnicături, slăbiciune sau durere (*neuropatie periferică*)
- modificări ale gustului
- senzația de gură uscată
- senzație de arsură în capul pieptului (*reflux gastro-esofagian*)
- infecție sau iritare a stomacului și intestinelor (*gastroenterită*)
- caderea părului (alopecie)
- - piele uscată
- erupție trecătoare pe piele cu descumare și exfoliere a pielii (*erupție exfoliativă*)
- contracție bruscă, involuntară a unui mușchi (spasme musculare)
- proteine în urină (*proteinurie*)
- valori crescute ale unor enzime diferite implicate în digestie (*creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale amilazei și lipazei*)
- o afectare a formării cheagurilor de sânge (*valori anormale ale Raportului Internațional Normalizat*).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori)

- semne / simptome ale unei reacții alergice care poate include erupții pe piele severe extinse, senzație de rău, febră, dispnee, icter, schimbări ale substanțelor produse de ficat (*reacții de hipersensibilitate*)
- atac de cord, durere de piept (*infarct miocardic și ischemie*)
- creșteri severe ale tensiunii arteriale care provoacă durere de cap, confuzie, vedere încețoșată, greață, vărsături și convulsii (*criză hipertensivă*)
- inflamația pancreasului caracterizată prin dureri în zona stomacului, greață, vărsături și febră (pancreatită)
- modificări ale unghiilor (modificări ale unghiilor cum sunt striurile și/sau crăpăturile)
- erupții multiple pe piele (*eritem polimorf*).

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori)

- anumite tipuri de cancer de piele (*cheratoacantom / carcinom al pielii cu celule scuamoase*)
- durere de cap, confuzie, convulsii și pierdere a vederii asociate sau nu cu tensiune arterială crescută (*sindrom de encefalopatie posteroară reversibilă / PRES*)
- reacții grave la nivelul pielii și/sau mucoaselor, care pot include bășici dureroase și febră, inclusiv descumare extinsă a pielii (*sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică*).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ și orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stivarga

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se păstra flaconul bine închis.

După ce flaconul a fost deschis, medicamentul trebuie aruncat după 7 săptămâni.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stivarga

- Substanța **activă** este regorafenib. Fiecare comprimat filmat conține regorafenib 40 mg.
- **Celelalte** componente sunt: celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, povidonă (K-25) și dioxid de siliciu coloidal anhidru, oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), lecitină (derivată din soia), macrogol 3350, alcool polivinilic (parțial hidrolizat), talc și dioxid de titan (E171) (a se vedea secțiunea "Informații importante privind unele componente ale Stivarga").

Cum arată Stivarga și conținutul ambalajului

Comprimatele de Stivarga 40 mg sunt ovale, de culoare roz-pal, marcate cu "BAYER" pe o parte și cu "40" pe partea cealaltă.

Fiecare flacon conține 28 comprimate filmate.

Comprimatele Stivarga 40 mg sunt disponibile în ambalaje care conțin un flacon sau trei flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

A se păstra desicantul în flacon. Desicantul este un material care absoarbe umiditatea, plasat într-un mic recipient, pentru a proteja comprimatele de umiditate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germania

Fabricantul

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm Allee
51368 Leverkusen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.